

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年6月12日 (12.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/048140 A1(51) 国際特許分類: C07D 277/42, 417/04,  
417/12, A61K 31/426, 31/427, 31/454, 31/496, 31/5377,  
31/4439, A61P 3/06, 3/10, 43/00[JP/JP]; 〒525-0072 滋賀県草津市笠山4丁目14番  
11号 Shiga (JP). 柏木 厚典 (KASHIWAGI, Atsunori)  
[JP/JP]; 〒520-2264 滋賀県大津市大石東四丁目10番  
4号 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12673

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002年12月3日 (03.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

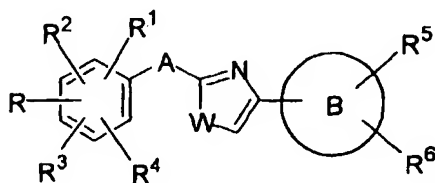
(30) 優先権データ:  
特願2001-368567 2001年12月3日 (03.12.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本た  
ばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo  
(JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 稲葉 隆之 (IN-  
ABA, Takashi) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町  
1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内  
Osaka (JP). 池本 知之 (IKEMOTO, Tomoyuki) [JP/JP];  
〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たば  
こ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 坂田 昌  
平 (SAKATA, Shohei) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻  
市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総  
合研究所内 Osaka (JP). 前川 聡 (MAEGAWA, Hiroshi)添付公開書類:  
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AZOLE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: アゾール化合物及びその医薬用途



[I]

(57) Abstract: An azole compound represented by the general for-  
mula [I]: [I] [wherein W is sulfur or oxygen; R is -COOR<sup>7</sup>, -X<sup>1</sup>-A<sup>1</sup>-  
COOR<sup>7</sup> (R<sup>7</sup> is hydrogen or alkyl), or tetrazolyl; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup>  
each is hydrogen, etc; A is -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X- (X is -N(R<sup>8</sup>)-, -C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-,  
-CO-, or -CO-N(R<sup>8</sup>)-); B is aryl or an aromatic heterocyclic group;  
R<sup>5</sup> is hydrogen, etc.; R<sup>6</sup> is -(Y)<sub>n</sub>-(A<sup>2</sup>)-Z (Y is -O-, -S(O)-, -N(R<sup>11</sup>)-,  
-N(R<sup>14</sup>)-CO-, -N(R<sup>14</sup>)-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-N(R<sup>14</sup>)-, etc.); A<sup>2</sup> is alkylene; and Z  
is cycloalkyl, aryl, an aromatic heterocyclic group, indanyl, or piper-  
aziny]; a prodrug of the compound; or a pharmaceutically acceptable salt of any of these. The compound [I] has protein tyrosine  
phosphatase 1B inhibitory activity and is useful as a therapeutic agent for diabetes, complications of diabetes, and hyperlipemia.

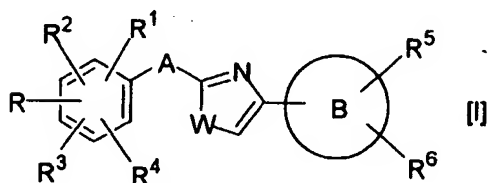
[続葉有]

WO 03/048140 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I]



〔式中、WはS又はO；Rは $-\text{COOR}^7$ 、 $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^7$  ( $\text{R}^7$ はH、アルキル) 又はテトラゾリル； $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ はH等；Aは $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-$  ( $\text{X}$ は $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^8)-$ )；Bはアリール又は芳香族ヘテロ環基； $\text{R}^5$ はH等； $\text{R}^6$ は $-(\text{Y})_{s1}-(\text{A}^2)_s$ 、 $-\text{Z}$  ( $\text{Y}$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{14})-$ 等、 $\text{A}^2$ はアルキレン、Zはシクロアルキル、アリール、芳香族ヘテロ環基、インダニル、ピペラジニル〕で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩に関する。本発明の化合物 [I] は、蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害活性を有し、糖尿病治療薬、糖尿病合併症の治療薬、高脂血症治療薬として有用である。

## 明細書

## アゾール化合物及びその医薬用途

## 技術分野

本発明は、新規なアゾール化合物に関するものであり、更に詳しくは蛋白質チロシンホスファターゼ 1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B) 阻害活性を有するアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩、及びそれを含有する医薬組成物に関する。

## 背景技術

糖尿病は、慢性的な高血糖状態を主徴とした様々な代謝異常を引き起こす疾患であり、口渇、多飲、多尿、体重減少等、高血糖に基づく様々な症状を示す。また、このような高血糖状態が長く続くと網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等のいろいろな合併症を起こすことも知られている。

糖尿病は大別すると、膵β細胞の損傷・破壊によって絶対的なインスリン欠乏を起こす I 型糖尿病 (IDDM; インスリン依存型糖尿病) と、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下によって相対的なインスリン欠乏を起こす II 型糖尿病 (NIDDM; インスリン非依存型糖尿病)、及び遺伝子の異常や他の疾患等に伴い二次的に発症する特殊な糖尿病と、妊娠糖尿病の四つの型に分けられ、また発症当初は、II 型糖尿病と診断された者の中には、経過と共に次第にインスリン分泌能が低下し、ついには I 型糖尿病に至る場合もある。

ところで、生体の糖代謝をみると、生体のエネルギー源や構成成分となる材料は断続的に体内に取り込まれているのに対し、例えば脳は間断なくグルコースを消費している。このような状況の中で、血糖値はほぼ一定に保たれており、このような血糖調節を可能にしているのは、血糖調節に係わるホルモン、臓器での代謝、臓器間での糖質等のやりとりの相互作用である。その中でも、特に血糖調節に係わるホルモンであるインスリンの作用は重要であり、その障害、即ちインスリン抵抗性やインスリン分泌低下が、糖尿病に深く関与していると考えられている。

インスリンは膵 $\beta$ 細胞から分泌されて、その標的細胞である骨格筋細胞や脂肪細胞の膜表面にあるインスリン受容体に結合した後、細胞内ドメインのチロシン残基が自己リン酸化される。その後、インスリン受容体の基質であるIRS (insulin receptor substrate)、APS (adapter protein containing PH and SH2 domain) 等のチロシン残基がリン酸化され、 $PI_3$ キナーゼ-Akt経路が活性化することによりグルコーストランスポーターを細胞膜上へと移行させグルコースの取り込みが起こり、血中の糖濃度が低下する。一方で、このインスリンによる細胞内シグナル伝達を負に調整するチロシン脱リン酸化を行うチロシンホスファターゼも存在し、その活性化を抑制している。このように、チロシンリン酸化がインスリン作用における中心的役割を担っているが、チロシンリン酸化がリン酸化酵素であるチロシンキナーゼと脱リン酸化酵素であるチロシンホスファターゼの活性のバランスによって決まることを考えれば、チロシンホスファターゼはチロシンキナーゼと共にインスリンシグナル伝達に直接的に関与する重要な調節的役割を果たしていると考えられる。

現在、チロシンホスファターゼは大きな遺伝子ファミリーを形成し、70数種類以上のアイソザイムが報告されているが、その中でも蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B; Protein Tyrosine Phosphatase 1B) がインスリンシグナル伝達に特異的なホスファターゼであると考えられている。特に、高ブドウ糖培養でPTP1Bの遺伝子発現が増加することを認め、その細胞内局在が変化しインスリン受容体やIRS-1のチロシンリン酸化が減少し、インスリン抵抗性を誘導すること (J. Biol. Chem., 270: 7724-7730, 1995; J. Biochem. (Tokyo), 123: 813-820, 1998)、PTP1Bの野生型の導入で糖輸送体GLUT4のトランスロケーションが障害され、ホスファターゼ活性欠損ミュータントではその効果が認められなかったこと、更に最近、PTP1Bのノックアウトマウスでインスリン感受性が増強し、また高脂肪食に対して肥満抵抗性となると報告されたこと (Science, 283: 1544-1548, 1999)が



ら、この酵素がインスリン抵抗性改善の一つのターゲットとなり得る可能性があることが示唆されている。現に、チロシンホスファターゼ阻害薬として以前から知られているバナジン酸が動物実験等においてインスリン抵抗性改善効果を示すことが認められている。

5 従って、このようなチロシンホスファターゼ、特にPTP1Bの異常活性化を抑制及び／又は阻害する薬物は、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は糖耐性を改善し、インスリンの細胞内シグナル伝達を正常に戻すような新しいタイプの糖尿病治療薬となり得る。また、肥満症、神経変性疾患等、様々な疾病治療薬への応用も期待できる。

10 最近に至り、このように蛋白質チロシンホスファターゼを阻害することで糖尿病等の疾患の治療を行うことを目的とした化合物について種々の報告がなされている。

例えば、WO 00/17211号公報には、PTP1B阻害作用を有するホスホン酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のご  
15 とき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

特表平11-508919号公報(US 5,770,620号公報)には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害剤として有用なアリールアクリル酸誘導体が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

20 WO 98/27092号公報(US 6,080,772号公報)には、蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するチアゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。

WO 99/58522号公報にはナフト[2,3-B]ヘテロアル-4-イ  
25 ル誘導体が、WO 99/58511号公報にはオキサ/チアゾール-アリール-カルボン酸誘導体が、WO 99/58521号公報及びUS 6,110,962号公報には11-アリール-ベンゾ[B]ナフト[2,3-D]フラン及

- び11-アリール-ベンゾ [B] ナフト [2, 3-D] チオフェン誘導体が、WO 99/58518号公報にはビフェニル-オキソ-酢酸誘導体が、WO 99/61419号公報には2, 3, 5-置換ビフェニル誘導体が、WO 99/58520号公報にはビフェニル-スルホニル-アリール-カルボン酸誘導体が、
- 5 WO 99/61435号公報にはベンゾチオフェン、ベンゾフラン及びインドール誘導体が、US 6, 103, 708号公報にはフラン、ベンゾフラン及びチオフェン誘導体が、US 6, 110, 963号公報にはアリール-オキソ-酢酸誘導体が、US 6, 001, 867号公報には1-アリール-ジベンゾチオフェン誘導体が、US 6, 057, 316号公報には4-アリール-1-オキサ-9-チア-シクロペンタ [B] フルオレン誘導体が、US 6, 063, 815号公報にはベンゾフェノン誘導体が、それぞれ蛋白質チロシンホスファターゼ阻害作用を有するとして開示されている。しかしながら、これら公報には本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当たらない。
- 10
- 15 また、チアゾール又はオキサゾール構造を有する化合物として次のものが報告されている。

WO 00/45635号公報には、2-置換チアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環の2位の置換基の末端にカルバモイル基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物

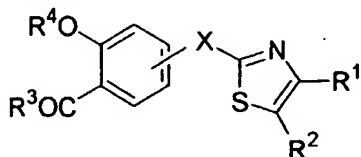
20 の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は抗菌剤、鎮痛剤として有用なものであり、PTP1B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

特表2000-504039号公報には、2-アニリノ-4-フェニルチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環

25 の2位に水酸基又はカルボキシル基で置換されているアニリノ基を、4位にフェニル基を有し、この4位のフェニル基の2位に置換基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当た

らない。また、同公報の化合物はCRF (c o r t i c o t r o p i n r e l e a s i n g f a c t o r) アンタゴニストとして有用なものであり、PTP 1 B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

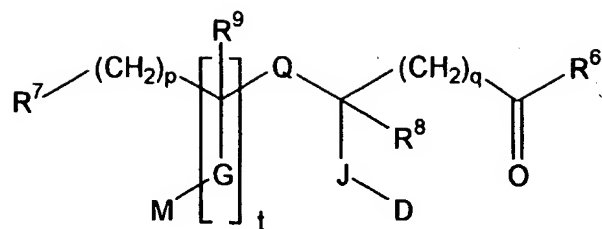
5 特開平4-154773号公報には、一般式



〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ピリジル基又は置換ピリジル基を、 $R^3$ は水酸基、低級アルコキシ基又は $-N(R^5)(R^6)$  (式中、 $R^5$ 及び $R^6$ は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を、 $R^4$ は水素原子又は低級アルキル基を、 $X$ はアミノ基、アミド基、カルボニル基、アルキレン基、酸素原子又は硫黄原子を示す〕で示されるチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報には、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示はなく、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は、抗炎症剤として有用なものであり、PTP 1 B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

WO 94/08982号公報には、4-フェニルチアゾール誘導体が記載されている。しかしながら、同公報の化合物は、チアゾール環の4位にフェニル基を有し、この4位のフェニル基の2位にハロゲン等の置換基を有するものであり、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示もそれを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は有害生物防除剤として有用なものであり、PTP 1 B阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

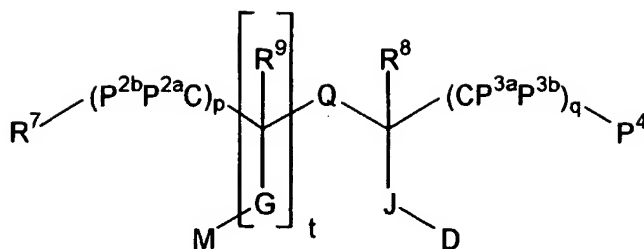
WO 02/39997号公報には、一般式



- [式中、 $R^6$ は水酸基又は保護性プロドラッグ部位を、 $R^7$ は水素原子、カルボキシ基、アリールアミノカルボニル基、アロイル基、アリール基、アルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボキシ基、水酸基、
- 5 アルコキシ基、エーテル、チオール、アミノ基含有ヘテロ環基又は保護性プロドラッグ部位を、 $R^8$ はDと結合して環を形成しても良い水素原子又はアルキル基を、 $R^9$ は低級アルキル基又は水素原子を、Qは結合、酸素原子、硫黄原子、C
- 10  $R^3OH$ 、 $CR^3SH$ 、 $CR^3NR^{3a}R^{3b}$ 、 $NR^3$ 、 $(CR^3R^{3a})_n$ 、 $O(CR^3R^{3b})_n$ 又は $(CR^3R^{3a})_nO(CR^{3b}R^{3c})_n$  (式中、nは0又は1乃至3の整数を示し、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 及び $R^{3c}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換されてもよい直鎖、環状若しくは分枝鎖の $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、アシル基、アリールアルキル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルキルスルホニル基又はアリール基を示す) を、Gは連結部位を、Mはアンカー部位を、Jは結合、アルキレン基、アルケニレン基又は
- 15 アルキニレン基を、DはG、M又はQと結合して環を形成しても良い水素原子、アルコキシ基、アミン、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基又はヘテロアリール基を、tは0又は1を、pは0又は1乃至5の整数を、qは0又は1乃至3の整数を示す]、

並びに、

- 20 一般式



- 〔式中、P<sup>4</sup>はカルボキシ基、切断可能なプロドラッグ部位、COOP<sup>4</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SP<sup>4</sup>又はC(O)NP<sup>4</sup>P<sup>4</sup>』を、R<sup>7</sup>は水素原子、カルボキシ基、置換されてもよい低級アルキルエステル、低級アルケニルエステル、低級アルキル
- 5 で置換される第2アミンの付加したエステル、アリールアミノカルボニル基、アロイル基、アリール基、アルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、COOR<sup>7</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>、水酸基、エーテル、チオール、アミノ基、(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>SR<sup>7</sup>、ヘテロ環基又は切断可能なプロドラッグ部位を、P<sup>4</sup>、P<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、
- 10 C<sub>2-6</sub>アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を、R<sup>8</sup>は水素原子、アルキル基又はDとの共有結合を、R<sup>9</sup>は低級アルキル基又は水素原子を、Qは結合、酸素原子、硫黄原子、CR<sup>3</sup>OH、CR<sup>3</sup>SH、CR<sup>3</sup>NR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>、NR<sup>3</sup>、(CR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>)<sub>n</sub>、O(CR<sup>3</sup>R<sup>3b</sup>)<sub>n</sub>又は(CR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup>)<sub>n</sub>O(CR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>)<sub>n</sub> (式中、nは0又は1乃至3の整数を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>及びR<sup>3c</sup>はそれぞれ独立して
- 15 水素原子、置換されてもよいC<sub>1-6</sub>の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基、C<sub>2-6</sub>の直鎖若しくは分枝鎖アルケニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アリールアルキルスルホニル基、アリールアルキル基、置換されてもよいアシル基、アリール基又は最大4のヘテロ原子で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>の環を示す)を、P<sup>2a</sup>、P<sup>2b</sup>、P<sup>3a</sup>及びP<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して水
- 20 素原子又は置換されてもよい直鎖、分枝鎖若しくは環状のC<sub>1-5</sub>アルキル基を、Gは連結部位を、Mはアンカー部位を、Jは結合、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を示し、Dは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基若しくはアリール基を示すか又はG、M若しくはQと結合して環を形成

しても良く、 $t$  は0又は1を、 $p$  は0又は1乃至5の整数を、 $q$  は0又は1乃至3の整数を示す]

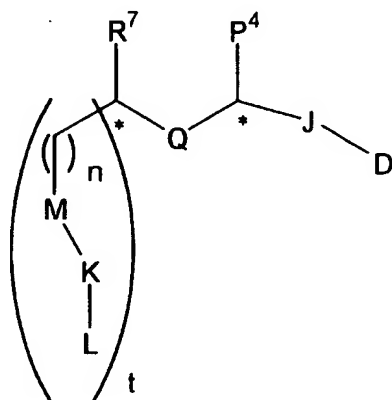
で示される化合物が記載されており、

各一般式中のアンカー部位の例として $-NR'R''$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-S(O)$

- 5  $_2NR'R''$ 、 $-S(O)_{0-2}R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-O(CR'R'')_{0-2}CF_3$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$  若しくは $-OR'$  (式中、 $R'$ 、 $R''$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を示す) で置換されるアリール基又はヘテロアリール基を置換基として有するチアゾール基及びオキサゾール基が、連結部位の例として共

- 10 有結合及び $C_{1-6}$ アルキル基が、それぞれ記載されている。

さらには、一般式



[式中、 $M$ は炭素環基、ヘテロ環基又は $CONR'R''$  (式中、 $R'$ 、 $R''$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル

- 15 基又は置換されてもよいアリール基を示す) を、 $Q$ は結合、酸素原子、硫黄原子、 $CR^3OH$ 、 $CR^3SH$ 、 $CR^3NR^{3a}R^{3b}$ 、 $NR^3$ 、 $(CR^3R^{3a})_n$ 、 $O(CR^3R^{3b})_n$  又は  $(CR^3R^{3a})_nO(CR^{3b}R^{3c})_n$  (式中、 $n$  は0又は1乃至3の整数を示し、 $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  及び  $R^{3c}$  はそれぞれ独立して水素原子、置換されてもよい分枝鎖、環状若しくは直鎖の $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、
- 20 アシル基、アリールアルキル基、アリールオキシカルボニル基、アリールアミノ

- カルボニル基、アリールアルキルスルホニル基又はアリール基を示す) を、Kは独立して選択される副次連結部位を、Lは独立して選択される副次アンカー部位を、 $P^4$ は水素原子、カルボキシ基、 $(CH_2)_{1-4}SP^4$ 、切断可能なプロドラッグ部位、 $COOP^4$  又は  $CONP^4P^{4'}$  を、 $R^7$ は水素原子、カルボキシ基、アロイル基、アリール基、 $COOR^7$ 、 $C(O)NR^7R^{7'}$ 、水酸基、エーテル、チオール、 $(CH_2)_{1-4}SR^7$ 、ヘテロ環基又は切断可能なプロドラッグ部位を、 $P^{4'}$ 、 $P^{4''}$ 、 $R^7$  及び  $R^{7'}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基又は置換されてもよいアリール基を、 $n$ は0又は1乃至4の整数を、Dは水素原子、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アミン、水酸基、アルキニル基、アリール基又はヘテロアリール基を、 $t$ は0又は1を示す] で示される化合物が記載されており、副次連結部位には共有結合を、副次アンカー部位には置換されてもよいアリール基を、それぞれ含むことが記載されている。

- しかしながら、同公報には、本発明化合物のごとき構造を有する化合物の開示はなく、それを示唆する旨の記載も見当たらない。また、同公報の化合物は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) - 2 調節剤として有用なものであり、PTP1B 阻害剤としての有用性についての開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

#### 発明の開示

- 20 本発明の目的は、優れた PTP1B 阻害作用を有し、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬又は肥満症、神経変性疾患等の疾患の治療薬として有用な化合物を提供することである。

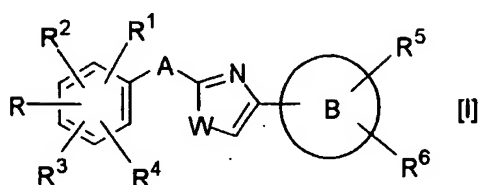
また、本発明の目的は、PTP1B 阻害剤、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬を提供することである。

- 25 本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 [I] で示されるアゾール化合物が優れた PTP1B 阻害作用を有し、PTP1B 阻害剤、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬として有用であることを見出し、本

発明を完成するに至った。

本発明は下記〔1〕乃至〔54〕に示す化合物及びその医薬用途に関する。

〔1〕 一般式〔I〕



5 〔式中、

Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；

Rは

(1)  $-\text{COOR}^7$  (式中、 $\text{R}^7$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)、

(2)  $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^7$

10 〔式中、

$\text{X}^1$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_p-$  (式中、 $\text{R}^{15}$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $p$ は0、1又は2を示す)を示し、

$\text{A}^1$ は低級アルキレン基を示し、

$\text{R}^7$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)又は

15 (3) テトラゾリル基を示し、

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

20 (4) 置換されてもよい低級シクロアルキルアルキルオキシ基、

(5) 置換されてもよいアラルキルオキシ基、

(6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

(8) 低級アルキル基、



(9)低級ハロアルキル基、

(10)低級アルコキシ基又は

(11)低級ハロアルコキシ基を示し；

Aは $-(CH_2)_m-X-$

5 (式中、

Xは $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-N(R^8)-$

(式中、

$R^8$ は水素原子、 $-SO_2R^{16}$  ( $R^{16}$ は低級アルキル基又はアリール基を示す) 又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ

10 シ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択

15 される置換基で置換されていてもよく、

$R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカン形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し

20 てもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

mは0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し；

Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

$R^5$ は

(1)水素原子、

25 (2)ハロゲン原子、

(3)低級アルキル基、

(4)低級アルコキシ基、

(5) シアノ基、

(6) ニトロ基、

(7) 低級ハロアルキル基又は

(8)  $-S(O)_r-R^{17}$  ( $R^{17}$  は低級アルキル基又はアリール基を示し、 $r$  は 0、1

5 又は 2 を示す) を示し；

$R^6$  は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$

(式中、

$s_1$  及び  $s$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、

$Y$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})$

10  $-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$  又は  $-CO-$

(式中、

$t$  は 0、1 又は 2 を示し、

$R^{13}$  は

(1) 水素原子、

15 (2) 低級アルキル基

(当該低級アルキル基は

(a) 低級シクロアルキル基、

(b) 置換されてもよいアリール基、

(c) 置換されてもよいヘテロ環基及び

20 (d) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3) 低級アルケニル基、

(4) 低級アルキルスルホニル基又は

(5) 低級アルキルカルボニル基

(当該低級アルキルカルボニル基は水酸基又は低級アルコキシ基で置換されてい

25 てもよい) を示し、

$R^{14}$  は水素原子又は低級アルキル基を示し、

$R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、

又はそれらが結合する炭素原子と一緒になって低級シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

- 5  $A^2$ は低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を示し、  
Zは
- (1)低級シクロアルキル基  
(当該低級シクロアルキル基は置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、
- 10 (2)アリール基  
(当該アリール基は
- (a)低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、  
(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択
- 15 される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、  
(c)カルボキシ基、  
(d)ハロゲン原子、  
(e)アルキル基、  
(f)低級ハロアルキル基、
- 20 (g)低級アルキルアミノ基、  
(h)ジ(低級アルキル)アミノ基、  
(i)低級アルキルチオ基及び  
(j)低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、
- 25 (3)置換されてもよい芳香族ヘテロ環基、  
(4)インダニル基又は  
(5)ピペラジニル基

(当該ピペラジニル基は

- (a) フェニル基、
- (b) フェニル低級アルキル基、
- (c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び

- 5 (d) フェニル低級アルコシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい) で表される基を示す]

で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[2] 一般式 [I] において、

- 10 Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；

Rは

(1)  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す)、

(2)  $-X^1-A^1-COOR^7$

(式中、

- 15  $X^1$ は $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 又は $-S(O)_p-$  (式中、 $R^{15}$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示し、 $p$ は0、1又は2を示す)を示し、

$A^1$ は $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、

$R^7$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す) 又は

(3) テトラゾリル基を示し、

- 20  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、
- (4) 置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、

- 25 (5) 置換されてもよいアラルキルオキシ基、

(6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

- (8)  $C_{1-4}$  アルキル基、
- (9)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、
- (10)  $C_{1-4}$  アルコキシ基又は
- (11)  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ基を示し；

5 Aは  $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

Xは  $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$  又は  $-CO-N(R^8)-$

(式中、

$R^8$  は水素原子、 $-SO_2R^{16}$  ( $R^{16}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基又はアリール基を示す) 又は

- 10  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、当該  $C_{1-6}$  アルキル基は  $C_{1-4}$  アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって  $C_{3-7}$  シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい) を示し、

mは0又は1乃至3の整数を示す) で表される基を示し；

Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

$R^5$  は

- 25 (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3)  $C_{1-4}$  アルキル基、

- (4)  $C_{1-4}$  アルコキシ基、  
 (5) シアノ基、  
 (6) ニトロ基、  
 (7)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基又は
- 5 (8)  $-S(O)_r-R^{17}$  ( $R^{17}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基又はアリール基を示し、 $r$  は 0、1 又は 2 を示す) を示し；  
 $R^6$  は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_{s2}-Z$   
 (式中、  
 $s1$  及び  $s2$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、
- 10  $Y$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$  又は  $-CO-$   
 (式中、  
 $t$  は 0、1 又は 2 を示し、  
 $R^{13}$  は
- 15 (1) 水素原子、  
 (2)  $C_{1-4}$  アルキル基  
 (当該  $C_{1-4}$  アルキル基は  
 (a)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、  
 (b) 置換されてもよいアリール基、
- 20 (c) 置換されてもよいヘテロ環基及び  
 (d) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、  
 (3)  $C_{2-4}$  アルケニル基、  
 (4)  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基又は  
 (5)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基
- 25 (当該  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基は水酸基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) を示し、  
 $R^{14}$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキル基を示し、

R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> は、それぞれ独立して、水素原子若しくは C<sub>1-4</sub> アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming C<sub>3-7</sub> シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒に becoming、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有し

5 てもよい 5～7 員ヘテロ環を形成してもよい) を示し、

A<sup>2</sup> は C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン基を示し、

Z は

(1) C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基

(当該 C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置

10 換されていてもよい)、

(2) アリール基

(当該アリール基は

(a) C<sub>1-4</sub> アルキル基及び C<sub>1-4</sub> アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

15 (b) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び C<sub>1-4</sub> アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e) C<sub>1-8</sub> アルキル基、

20 (f) C<sub>1-4</sub> ハロアルキル基、

(g) C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ基、

(h) ジ (C<sub>1-4</sub> アルキル) アミノ基、

(i) C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基及び

(j) C<sub>1-4</sub> アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよ

25 い)、

(3) 芳香族ヘテロ環基

(当該芳香族ヘテロ環基は

- (a)  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、
  - (b)  $C_{1-6}$  アルキル基、
  - (c) ハロゲン原子又は  $C_{1-4}$  ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、
  - (d) ハロゲン原子、
- 5 (e)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、
- (f) カルボキシ基、
  - (g)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び
  - (h)  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、
- 10 (4) インダニル基又は
- (5) ピペラジニル基
- (当該ピペラジニル基は
- (a) フェニル基、
  - (b) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、
- 15 (c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び
- (d) フェニル  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)
- で表される基を示す [1] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。
- 20 [3] Wが硫黄原子又は酸素原子であり、
- Rが
- (1)  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$  は水素原子を示す)、
  - (2)  $-X^1-A^1-COOR^7$
- (式中、
- 25  $X^1$  は  $-O-$  を示し、
- $A^1$  は  $C_{1-4}$  アルキレン基を示し、
- $R^7$  は水素原子を示す) 又は



(3) テトラゾリル基を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

5 (3) 水酸基、

(4) 置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基又は

(5) 置換されてもよいアラルキルオキシ基を示し；

A は  $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

10 X は  $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$  又は  $-CO-$

(式中、

$R^8$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、当該  $C_{1-6}$  アルキル基は  $C_{1-4}$  アルコキシ基、アリアルオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子

15 と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有してもよい 5～7 員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び置換されてもよいアリアル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、

20 又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって  $C_{3-7}$  シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有してもよい 5～7 員ヘテロ環を形成してもよい) を示し、

m は 0 又は 1 乃至 3 の整数を示す) で表される基を示し；

25 B はアリアル基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

$R^5$  は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3)  $C_{1-4}$  アルキル基又は

(4)  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示し；

$R^6$  は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$

5 (式中、

$s_1$  及び  $s$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、

$Y$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$  又は  $-N(R^{14})-SO_2-$

(式中、

10  $t$  は 0、1 又は 2 を示し、

$R^{13}$  は

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-4}$  アルキル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキル基は

15 (a)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

(b) 置換されてもよいアリール基、

(c) 置換されてもよいヘテロ環基及び

(d) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3)  $C_{2-4}$  アルケニル基、

20 (4)  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基又は

(5)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基は水酸基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) を示し、

$R^{14}$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキル基を示す) を示し、

25  $A^2$  は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン基を示し、

$Z$  は

(1)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基

(当該C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、

(2) アリール基

(当該アリール基は

(a) C<sub>1-4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基で置換されてもよいへ

5 テロ環基、

(b) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC<sub>1-4</sub>アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

10 (e) C<sub>1-8</sub>アルキル基、

(f) C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、

(g) C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基及び

(h) ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、

(i) C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基及び

15 (j) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3) 芳香族ヘテロ環基

(当該芳香族ヘテロ環基は、

(a) ヘテロ環基、

20 (b) C<sub>1-4</sub>アルキル基及び

(c) ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(4) インダニル基又は

(5) ピペラジニル基

25 (当該ピペラジニル基は

(a) フェニル基、

(b) フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基及び

(c) フェニル  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい)

で表される基を示す [2] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 5 [4] Wが硫黄原子であり、mが0又は1である [3] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[5] Aが  $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

Xが  $-N(R^8)-$  (式中、 $R^8$ は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、当該  $C_{1-6}$

- 10 アルキル基は  $C_{1-4}$  アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})(R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒に、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5  
~7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び  
15 置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていて  
もよい)を示し、

mは0又は1を示す)で表される基を示す [4] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[6] Rが  $-X^1-A^1-COOR^7$  (式中、各記号は [3] に記載の通りである)

- 20 である [5] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[7] Rが  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$ は水素原子を示す)である [5] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- [8]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が水素原子である [7] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[9] Bがフェニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基である [8] 記載のアゾール化合物

物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[10] Bがフェニル基である[9]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[11]  $R^5$ が水素原子である[10]記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[12]  $R^6$ において、Zが

(1)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基

(当該 $C_{3-7}$ シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、

(2) アリール基

10 (当該アリール基は

(a)  $C_{1-4}$ アルキル基若しくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び $C_{1-4}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、

15 (c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e)  $C_{1-8}$ アルキル基、

(f)  $C_{1-4}$ ハロアルキル基、

(g)  $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、

20 (h) ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ基、

(i)  $C_{1-4}$ アルキルチオ基及び

(j)  $C_{1-4}$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい) 又は

(3) 芳香族ヘテロ環基

25 (当該芳香族ヘテロ環基は、

(a) ヘテロ環基、

(b)  $C_{1-4}$ アルキル基及び

(c) ハロゲン原子又は  $C_{1-4}$  ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)

を示す [1 1] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5 [1 3] Zが

(a)  $C_{1-4}$  アルキル基若しくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

10 (c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e)  $C_{1-8}$  アルキル基、

(f)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、

(g)  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、

15 (h) ジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、

(i)  $C_{1-4}$  アルキルチオ基及び

(j)  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール基を示す [1 2] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

20 [1 4] Zが

(a) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、

(b)  $C_{1-4}$  アルキル基若しくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基 (当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、

25 テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される) 及び

(c)  $C_{1-8}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基で

ある [13] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- [15] Zが水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC<sub>1-4</sub>アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す [14] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[16] R<sup>6</sup>において、Yが-O-、-N(R<sup>13</sup>)-又は-N(R<sup>14</sup>)-CO- (式中、

- R<sup>13</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>2-4</sub>アルケニル基を示し、当該C<sub>1-4</sub>アルキル基はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、R<sup>14</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す)を示し、s 1が1である [13] 又は [14] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

- 15 [17] R<sup>6</sup>において、A<sup>2</sup>がメチレン基である [16] 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

[18] [1] 乃至 [17] のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する医薬組成物。

- 20 [19] [1] 乃至 [17] のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害用医薬組成物。

- [20] [1] 乃至 [17] のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含有する糖尿病治療用医薬組成物。

25 [21] [1] 乃至 [17] のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を

含有する高脂血症治療用医薬組成物。

〔22〕 他の高脂血症治療薬との併用のための〔18〕記載の医薬組成物。

〔23〕 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔22〕記載の医薬組成物。

〔24〕 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される〔23〕記載の医薬組成物。

〔25〕 他の糖尿病治療薬との併用のための〔18〕記載の医薬組成物。

〔26〕 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビッグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔25〕記載の医薬組成物。

〔27〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔26〕記載の医薬組成物。

〔28〕 他の高脂血症治療薬との併用のための〔20〕記載の医薬組成物。

〔29〕 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔28〕記載の医薬組成物。

〔30〕 スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される〔29〕記載の医薬組成物。

〔31〕 他の糖尿病治療薬との併用のための〔20〕記載の医薬組成物。

〔32〕 インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビッグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔31〕記載の医薬組成物。

〔33〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、



グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔32〕記載の医薬組成物。

5   〔34〕  他の高脂血症治療薬との併用のための〔21〕記載の医薬組成物。

〔35〕  高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である〔34〕記載の医薬組成物。

〔36〕  スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる〔35〕記載の医薬組成物。

10   〔37〕  他の糖尿病治療薬との併用のための〔21〕記載の医薬組成物。

〔38〕  インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビッグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための〔37〕記載の医薬組成物。

15   〔39〕  糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔38〕記載の医薬組成物。

20   〔40〕  有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、蛋白質チロシンホスファターゼ1Bの阻害方法。

〔41〕  有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与する

25   ことを含む、糖尿病の治療方法。

〔42〕  有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与する

ことを含む、高脂血症の治療方法。

[43] 蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害剤を製造するための[1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。

- 5 [44] 糖尿病治療薬を製造するための[1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。

- [45] 高脂血症治療薬を製造するための[1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。
- 10

[46] [18]記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を蛋白質チロシンホスファターゼ1Bの阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

- [47] [18]記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病の治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 15

[48] [18]記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を高脂血症の治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

- 20 [49] 有効量の[1]乃至[17]のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の高脂血症治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、高脂血症の治療方法。

[50] 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である[49]記載の治療方法。

- 25 [51] スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される[50]記載の治療方法。

〔52〕 有効量の〔1〕乃至〔17〕のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の糖尿病治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

- 5   〔53〕 糖尿病治療薬が、インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される〔52〕記載の治療方法。

- 10   〔54〕 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される〔53〕記載の治療方法。

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>」は炭素数が1乃至6個であることを示す。

- 15   「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子又は塩素原子である。

- 「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。
- 20

- 好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>においてC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、R<sup>8</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>においてC<sub>1-6</sub>アルキル基である。
- 25

「低級ハロアルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基が上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたハロアルキル基を表し、具体的にはフ

ルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、プロモメチル基、クロロメチル基、1, 2-ジクロロメチル基、2, 2-ジクロロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖ハロアルキル基であり、特に好ましくはトリフルオロメチル基である。

好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ において $C_{1-4}$ ハロアルキル基である。

「低級アルキレン基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキレン基を表し、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキレン基であり、特に好ましくはメチレン基である。

好ましくは、 $A^1$ 、 $A^2$ において $C_{1-4}$ アルキレン基である。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を表し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基である。

好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ において $C_{1-4}$ アルコキシ基である。

「低級ハロアルコキシ基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基が、上記定義の「ハロゲン原子」で置換されたハロアルコキシ基を表し、具体的にはフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、プロモメチルオキシ基、クロロメチルオキシ基、1, 2-ジクロロメチルオキシ基、2, 2-ジクロロメチルオキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖ハロアルコキシ基であり、特に好ましくはトリフルオロメチルオキシ基である。

好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ において $C_{1-4}$ ハロアルコキシ基である。

「アリール基」とは、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基を表し、具体的に

はフェニル基、ナフチル基、ビフェニリル基（例えば、2-ビフェニリル基、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基等）、アントリル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基、ビフェニリル基であり、より好ましくはフェニル基である。

好ましくは、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、B、Zにおいて $C_{6-14}$ アリール基である。

- 5 「アリールオキシ基」とは、「アリール部分」として前記定義の「アリール基」を有するアリールオキシ基であり、具体的にはフェノキシ基、ナフチルオキシ基、ビフェニリルオキシ基（例えば、2-ビフェニリルオキシ基、3-ビフェニリルオキシ基、4-ビフェニリルオキシ基）、アントリルオキシ基等が挙げられる。好ましくはフェノキシ基、ビフェニリルオキシ基であり、より好ましくはフェノキシ基である。

- 10 「アラルキルオキシ基」とは、「アリール部分」として前記定義の「アリール基」を、「アルキル部分」として炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基を有するアラルキルオキシ基であり、具体的にはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基等が挙げられる。好ましくはベンジルオキシ基である。

好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ において $C_{6-14}$ アリール $C_{1-4}$ アルキルオキシ基である。

- 「低級シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至7のシクロアルキル基であり、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

好ましくは、Zにおいて $C_{3-7}$ シクロアルキル基である。

- 「低級シクロアルキルアルキルオキシ基」とは、「シクロアルキル部分」として前記定義の「低級シクロアルキル基」を有し、「アルキル部分」として前記定義の「低級アルキル基」を有するシクロアルキルアルキルオキシ基であり、具体的には、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロヘプチルメチルオ

キシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロブチルエチルオキシ基、  
2-シクロペンチルエチルオキシ基、2-シクロヘキシルエチルオキシ基、2-  
シクロヘプチルエチルオキシ基、3-シクロヘキシルプロピルオキシ、4-シク  
5 1-4アルキルオキシ基であり、より好ましく、C<sub>5-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキルオ  
キシ基であり、特に好ましくは、シクロヘキシルC<sub>1-4</sub>アルキルオキシ基である。

好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>においてC<sub>5-7</sub>シクロアルキルC<sub>1-4</sub>アルキル  
オキシ基である。

「低級アルケニル基」とは、炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルケニル基を  
10 表し、具体的にはビニル基、1-プロペニル基、アリル基、1-メチルー2-ブ  
ロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニ  
ル基、2-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基等が挙げられる。  
好ましくは炭素数2乃至4の直鎖又は分岐鎖アルケニル基である。

好ましくは、R<sup>13</sup>においてC<sub>2-4</sub>アルケニル基である。

15 「低級アルキルスルホニル基」とは、「アルキル部分」として前記定義の「低級  
アルキル基」を有するアルキルスルホニル基であり、具体的にはメチルスルホニ  
ル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、  
ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、s e c-ブチルスルホニル基、  
t e r t-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニ  
20 ル基、t e r t-ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等が挙げられる。  
好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基である。

好ましくは、R<sup>13</sup>においてC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル基である。

「低級アルキルカルボニル基」とは、「アルキル部分」として前記定義の「低級  
アルキル基」を有するアルキルカルボニル基であり、具体的にはアセチル基、ブ  
25 ロピオニル基、ブチリル基、イソブチル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバ  
ロイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。好ましくは「アル  
キル部分」が1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基である、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボ

ニル基である。

好ましくは、 $R^{13}$ において $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基である。

5  $R$ が $-COOR^7$ 又は $-X^1-A^1-COOR^7$ で示される基であり、 $R^7$ が水素原子の場合、このカルボキシ基は塩を形成していてもよい。塩としてはアルカリ金属塩（例えば、カリウム塩、ナトリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等が挙げられる。好ましくはアルカリ金属塩である。

10  $R$ におけるテトラゾリル基は、テトラゾール環がアルカリ金属塩を形成していてもよい。かかるアルカリ金属塩としては、カリウム塩、ナトリウム塩等が挙げられる。

15  $R^9$ 及び $R^{10}$ が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「低級シクロアルカン」とは、炭素数3乃至7のシクロアルカンであり、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタンである。好ましくは炭素数5乃至7のシクロアルカンであり、特に好ましくはシクロペンタン又はシクロヘキサンである。

20  $R^9$ 及び $R^{10}$ が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよい飽和の5～7員ヘテロ環」であり、具体的には、テトラヒドロピラン、チアン等が挙げられ、特に好ましくはテトラヒドロピランである。

25  $B$ における「芳香族ヘテロ環基」とは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環の5～14員芳香族ヘテロ環基」を表し、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチ

エニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、  
インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、シンノリニ  
ル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、アクリジニル基、フェナジニル基、  
ナフチリジニル基等が挙げられる。好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原  
5 子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環  
の5～10員芳香族ヘテロ環基」であり、フリル基、チエニル基、ピロリル基、  
オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミ  
ダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピ  
ラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエ  
10 ニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等  
が挙げられる。特に好ましくは、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾチアゾリル  
基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基である。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ における「低級シクロアルキルアルキルオキシ基」は次の  
中から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、  
15 ハロゲン原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、カル  
ボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル基（ア  
ルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ において、好ましい「置換されてもよい低級シクロアルキ  
ルアルキルオキシ基」としては、2-シクロヘキシルエチルオキシ基が挙げられ  
20 る。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ における「アラルキルオキシ基」は次の中から選択される  
1～3個の置換基で置換されてもよい。かかる置換基としては、ハロゲン原子、  
 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ ハロアルキル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基、カルボキシ基、水酸  
基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシカルボニル（アルコキシ部分の  
25 炭素数が1乃至4である）基等が挙げられる。好ましい置換基は、カルボキシ基  
である。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ において、好ましい「置換されてもよいアラルキルオキシ

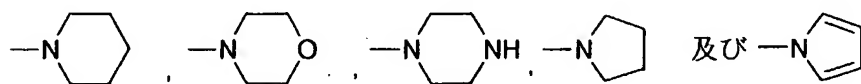


基」としては、ベンジルオキシ基、カルボキシベンジルオキシ基等が挙げられる。

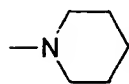
R<sup>8</sup>における「低級アルキル基」は、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、  
N (R<sup>11</sup>) (R<sup>12</sup>) (R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アル  
キル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素  
5 原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ  
原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級  
シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置  
換基で置換されていてもよい。

R<sup>8</sup>における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいアリール  
10 基」は、次の中から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。かかる置  
換基としては、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-4</sub>アル  
コキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシ  
カルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。好  
ましい置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基である。

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって形成してもよい、  
「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも  
1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さら  
に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ  
原子を含有してもよい飽和又は不飽和5～7員ヘテロ環」であり、具体的には、



からなる群より選択されるヘテロ環であり、特に好ましくは



である。

R<sup>13</sup>における「低級アルキル基」は、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、置換されてもよ  
25 いアリール基、置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択され

る置換基で置換されていてもよい。

- R<sup>13</sup>における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいアリー  
ル基」は、次の中から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。かかる  
置換基としては、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-4</sub>ア  
5 ルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキ  
シカルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。  
好ましい置換基は、ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基である。

- R<sup>13</sup>における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいヘテロ  
環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択さ  
10 れる1～3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5～7員ヘテロ環基」で  
あり、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソ  
オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリ  
ル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒ  
15 ドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、  
イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロピ  
ラニル基、ジオキサニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基  
等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロピラニル基である。

- R<sup>13</sup>における「低級アルキル基」上の置換基である「置換されてもよいヘテロ  
環」は、次の中から選択される1～3個の置換基で置換されてもよい。かかる置  
20 換基としては、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-4</sub>アル  
コキシ基、カルボキシ基、水酸基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アルコキシ  
カルボニル基（アルコキシ部分の炭素数が1乃至4である）等が挙げられる。

R<sup>13</sup>における「低級アルキルカルボニル基」は、水酸基又は低級アルコキシ基  
で置換されていてもよい。

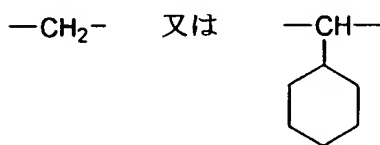
- 25 R<sup>13</sup>における「低級アルキルカルボニル基」上の置換基である低級アルコキシ  
基としては、前記定義の「低級アルコキシ基」が挙げられ、好ましくはC<sub>1-4</sub>アル  
コキシ基である。

R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「低級シクロアルカン」とは、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルカンであり、具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン及びシクロヘプタンである。好ましくは炭素数 5 乃至 7 のシクロアルカンであり、特に好ましくはシクロペンタン又はシクロヘキサンである。

R<sup>18</sup> 及び R<sup>19</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有してもよい 5～7 員ヘテロ環」とは、好ましくは、「さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有してもよい飽和の 5～7 員ヘテロ環」であり、具体的には、テトラヒドロピラン、チアン等が挙げられ、特に好ましくは、テトラヒドロピランである。

A<sup>2</sup> における低級アルキレン基は、低級シクロアルキル基で置換されていてもよい。かかる低級シクロアルキル基としては、炭素数 3 乃至 7 のシクロアルキル基が挙げられ、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。好ましくは炭素数 5 乃至 7 のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

A<sup>2</sup> における「低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基」としては、好ましくは「C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されてもよい C<sub>1-4</sub> アルキレン基」であり、より好ましくは、



である。

Z における「低級シクロアルキル基」は、好ましくは C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、さらに好ましくはシクロヘキシル基である。

Z における「低級シクロアルキル基」は、(a) ハロゲン原子、(b) C<sub>1-6</sub> アルキル

基、(c)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、(d) カルボキシ基、(e)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、(f)  $C_{1-4}$  アルコキシ基、(g)  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、又は(h) フェニル基で置換されていてもよく、当該フェニル基はさらに1乃至5個（好ましくは1乃至3個）のハロゲン原子で置換されていてもよい。かかる「低級シクロアルキル基」の置換基は、好ましくは1乃至3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基であり、より好ましくはフェニル基である。

Zにおける「アリール基」は、好ましくはフェニル基、ビフェニル基（例えば、2-ビフェニル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基）であり、より好ましくはフェニル基である。

10 Zにおける「アリール基」は、次の中から選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されていてもよい。

(a) 低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

15 (b) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e) アルキル基、

(f) 低級ハロアルキル基、

20 (g) 低級アルキルアミノ基、

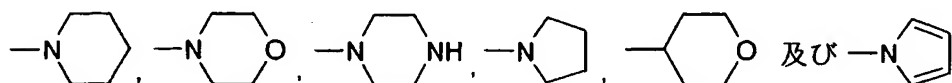
(h) ジ（低級アルキル）アミノ基、

(i) 低級アルキルチオ基及び

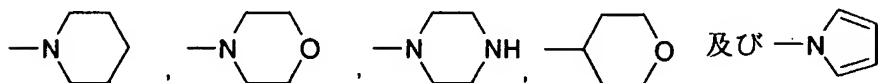
(j) 低級アルコキシ基。

「低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基」における「ヘテロ環基」は、好ましくは、  
25 「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5～7員ヘテロ環基」であり、具体的には、フ

- 5 リル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チア  
 ゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ビリジル基、ピ  
 リダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラ  
 ヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、  
 5 オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニ  
 ル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。好ま  
 しくはピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基、ピ  
 ロリル基、テトラヒドロピラニル基が挙げられ、より好ましくは



- 10 からなる群より選択される基であり、特に好ましくは



からなる群より選択される基である。当該「ヘテロ環基」上の置換基としては、  
 好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基（アルキル部分の炭  
 素数が1乃至4である）である。

- 15 「水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択さ  
 れる置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基」における「低級シクロア  
 ルキル」は、好ましくは $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロヘ  
 キシル基である。当該「低級シクロアルキル基」は、水酸基、オキソ基、ハロゲ  
 ン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される1乃至5個（好ましくは1  
 20 乃至3個）の置換基で置換されていてもよい。当該「低級シクロアルキル基」上  
 の置換基としては、好ましくは、水酸基、オキソ基、ハロゲン原子又は $C_{1-4}$ アル  
 キル基である。

乙における「アリール基」上の置換基である「ハロゲン原子」としては、上記  
 定義の「ハロゲン原子」が挙げられ、好ましくは、フッ素原子、塩素原子又は臭  
 25 素原子である。

Zにおける「アリール基」上の置換基である「アルキル基」は、炭素数1乃至8の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-プロピルブチル基、オクチル基等が挙げられる。

Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級ハロアルキル基」としては、上記定義の「低級ハロアルキル基」が挙げられ、好ましくは、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基である。

10 Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルキルアミノ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルアミノ基であり、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、  
15 ネオペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基である。

Zにおける「アリール基」上の置換基である「ジ（低級アルキル）アミノ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するジアルキルアミノ基であり、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、  
20 ジ（sec-ブチル）アミノ基、ジ（tert-ブチル）アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ（tert-ペンチル）アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられる。好ましくは、ジ  
25 (C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基である。

Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルキルチオ基」は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するアルキルチオ基であり、

具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基である。

Zにおける「アリール基」上の置換基である「低級アルコキシ基」は、上記定義の「低級アルコキシ基」であり、好ましくは、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基である。

Zにおける「芳香族ヘテロ環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、単環又は縮合環の5～10員芳香族ヘテロ環基」であり、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、イソインドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等が挙げられる。特に好ましくは、チアゾリル基又はピリジル基である。

Zにおける「芳香族ヘテロ環基」は、次の中から選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されていてもよい。

(a) C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) C<sub>1-6</sub>アルキル基、

(c) ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、

(d) ハロゲン原子、

(e) C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、

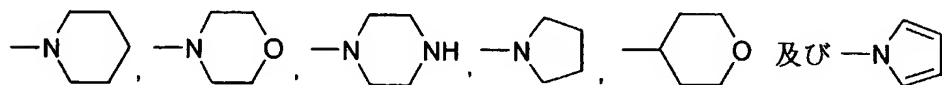
(f) カルボキシ基、

(g) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基及び

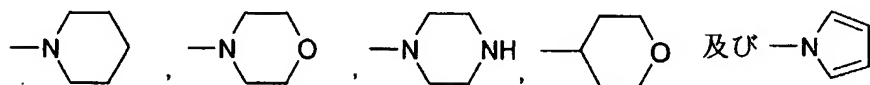
(h) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基。

かかる置換基としては、好ましくは、(a)ヘテロ環基、(b)C<sub>1-6</sub>アルキル基、又は(c)ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基である。

Zにおける「芳香族ヘテロ環基」上の置換基である「ヘテロ環基」は、好ましくは、「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和の5～7員ヘテロ環基」であり、具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。好ましくはピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、ピロリル基が挙げられ、より好ましくは



からなる群より選択される基であり、特に好ましくは



15 である。

Zにおける「芳香族ヘテロ環基」上の置換基である「ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基」は、好ましくは、「ハロゲン原子又はC<sub>1-4</sub>ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基」である。

Zにおける「ピペラジニル基」は、次の中から選択される1乃至5個（好ましくは1乃至3個）の置換基で置換されてもよい。

- (a) フェニル基、
- (b) フェニル低級アルキル基、
- (c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び
- (d) フェニル低級アルコキシカルボニル基。

25 Zにおける「ピペラジニル基」上の置換基である「フェニル低級アルキル基」



は、「アルキル部分」として上記定義の「低級アルキル基」を有するフェニルアルキル基であり、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基等が挙げられる。好ましくは、フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基である。

- 5 Zにおける「ピペラジニル基」上の置換基である「ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基」は、好ましくは1乃至5個の上記定義の「ハロゲン原子」で置換されてもよいベンゾイル基であり、具体的には、クロロベンゾイル基、ブロモベンゾイル基等が挙げられる。

- 10 Zにおける「ピペラジニル基」上の置換基であるフェニル低級アルコキシカルボニル基は、「アルコキシ部分」として上記定義の「低級アルコキシ基」を有するフェニルアルコキシカルボニル基であり、具体的には、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、フェニルC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基である。

一般式 [I.] において、好ましい置換基は次のとおりである。

Wは、好ましくは硫黄原子である。

- 15 Rは、好ましくは-COOR<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は水素原子を示す）である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、好ましくは水素原子である。

Aは、好ましくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X-

（式中、

Xが-N(R<sup>8</sup>)-（式中、R<sup>8</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、当該C<sub>1-6</sub>

- 20 アルキル基はC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、アリアルオキシ基、-N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それぞれ独立して、水素原子若しくはC<sub>1-4</sub>アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5〜7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基及び
- 25 置換されてもよいアリアル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示し、

mは0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示す。

Bは、好ましくはフェニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基であり、より好ましくはフェニル基である。

R<sup>5</sup>は、好ましくは水素原子である。

5 Zは、好ましくは

(1) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基

(当該C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、

(2) アリール基

10 (当該アリール基は

(a) C<sub>1-4</sub>アルキル基若しくはC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC<sub>1-4</sub>アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、

15 (c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e) C<sub>1-8</sub>アルキル基、

(f) C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、

(g) C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、

20 (h) ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、

(i) C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基及び

(j) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい) 又は

(3) 芳香族ヘテロ環基

25 (当該芳香族ヘテロ環基は、

(a) ヘテロ環基、

(b) C<sub>1-4</sub>アルキル基及び

(c)ハロゲン原子又は $C_{1-4}$ ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)を示す。

Zは、より好ましくは

(a) $C_{1-4}$ アルキル基若しくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテ

5 ロ環基、

(b)水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び $C_{1-4}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、

(c)カルボキシ基、

(d)ハロゲン原子、

10 (e) $C_{1-8}$ アルキル基、

(f) $C_{1-4}$ ハロアルキル基、

(g) $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、

(h)ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ基及び

(i) $C_{1-4}$ アルキルチオ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよ

15 いアリール基を示す。

Zは、さらに好ましくは

(a)水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び $C_{1-4}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、

(b) $C_{1-4}$ アルキル基若しくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテ

20 ロ環基(当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される)及び

(c) $C_{1-8}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基を示す。

25 Zは、特に好ましくは、水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び $C_{1-4}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す。

$R^6$ において、Yは、好ましくは $-O-$ 、 $-N(R^{13})-$ 又は $-N(R^{14})-CO-$

(式中、

$R^{13}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基又は $C_{2-4}$ アルケニル基を示し、当該 $C_{1-4}$ アルキル基は $C_{3-7}$ シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基及び置換されてもよいヘテロ環基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、

$R^{14}$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す)を示し、s 1は0又は1を示す。

$A^2$ は、好ましくはメチレン基である。

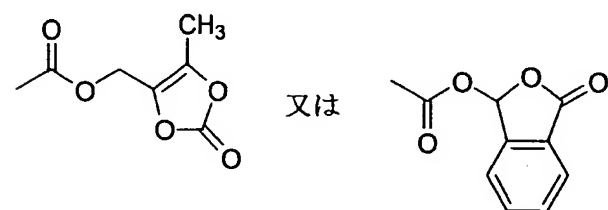
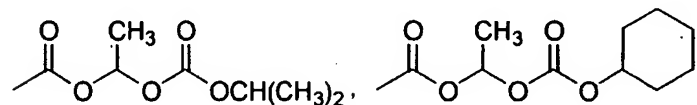
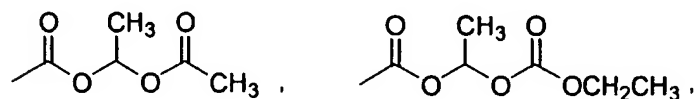
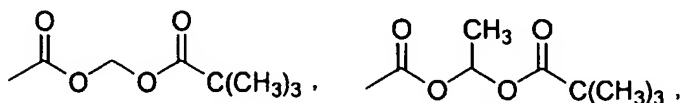
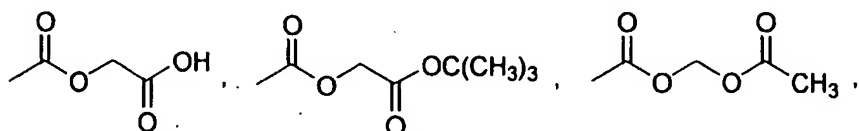
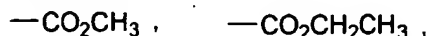
「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式〔I〕で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン、N-メチル-D-グルカミン等の有機塩基；又はリジン、ヒスチジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或るいは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式〔I〕で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

なお、本発明においては一般式〔I〕で示される化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

例えば、医薬の分野においてプロドラッグとして公知のエステル誘導体を使用  
5 することができる。具体的には、Rが以下の式で表される基を示すエステル誘導体が挙げられる。



本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、  
10 芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプ

- ン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で
- 5 投与することができる。

本発明化合物の投与量は年齢、体重、症状、治療すべき疾患、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に50mg乃至800mgの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

- 本発明の化合物〔I〕は、PTP1B阻害剤、糖尿病の予防又は治療薬、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等）の
- 10 予防又は治療薬、高脂血症の予防又は治療薬、肥満症、神経変性疾患等の予防又は治療薬、PTP1Bの介在する疾患の予防又は治療薬として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サル等）に投与することができる。

- 15 本発明の化合物〔I〕は、糖尿病又は糖尿病合併症の予防又は治療の目的で、他の糖尿病治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。本発明において、「糖尿病治療薬」には、糖尿病合併症の治療薬も含まれる。また、本発明の化合物〔I〕は、高脂血症の予防又は治療の目的で、他の高脂血症治療薬と共に哺乳動物に併用投与することができる。

- 20 併用投与の場合、本発明の化合物は、他の糖尿病治療薬又は他の高脂血症治療薬（以下、併用医薬という）と同時に投与しても、時間間隔をおいて投与してもよい。併用投与の場合、本発明の化合物と併用医薬を含有する医薬組成物として投与することができる。又は、本発明の化合物を含有する医薬組成物と、併用医薬を含有する医薬組成物を、別々に投与してもよい。各医薬組成物の投与経路は
- 25 同一であっても異なってもよい。

併用投与の場合、本発明の化合物は、1回に50mg乃至800mgの範囲の投与量で、1日1回乃至数回投与することができ、又は、より少ない投与量で投

与してもよい。併用医薬は、それらが糖尿病若しくは糖尿病合併症の予防若しくは治療、又は高脂血症の予防若しくは治療に使用される場合の通常の投与量で投与することができ、又は、より少ない投与量で投与してもよい。

- 併用投与に使用される他の糖尿病治療薬としては、インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$  グルコシターゼ阻害薬、
- 5    インスリン製剤、インスリン抵抗性改善薬等が挙げられる。例えば、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン、塩酸ピオグリタゾン
- 10    ン等が本発明化合物との併用投与に使用される。

併用投与に使用される他の高脂血症治療薬としては、スタチン系の薬剤が挙げられる。例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン等が本発明化合物との併用投与に使用される。

- 15    次に、本発明を実施するために用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

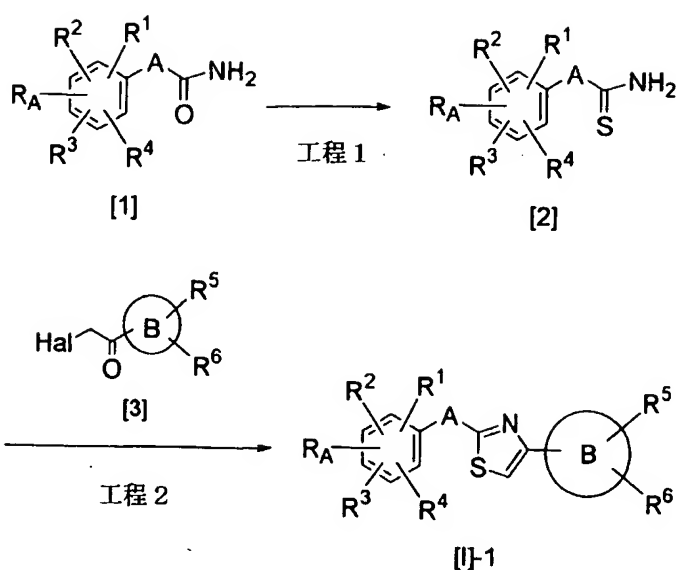
本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し後工程で脱保護を行う、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よく製造を行えばよい。

- 20    また、各工程において、反応後の処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

#### 製法 1

本製法は、Wが硫黄原子である化合物 [ I ] を製造する方法である。

- 25    製法 1



(式中、 $R_A$ は $-\text{COOR}^n$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^n$  ( $R^n$ は低級アルキル基を示す)を示し、Halは臭素原子、塩素原子等のハロゲン原子を示し、その他の各記号は前記定義のとおりである。)

## 5 工程 1

化合物 [1] を溶媒中、Lawesson 試薬、五硫化二リン等のチオカルボニル化剤と反応させることにより、化合物 [2] を得ることができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン (THF)、1, 2-ジメトキシエタン (DME)、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は  $50^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  が好適である。

## 工程 2

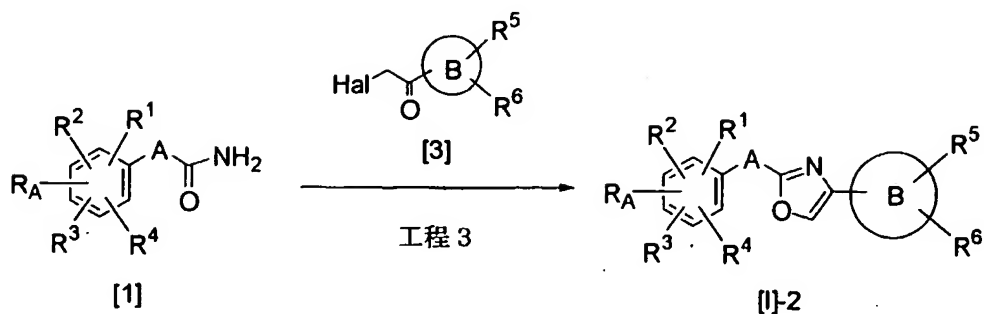
化合物 [2] を溶媒中、加熱下、塩基の存在下又は非存在下で化合物 [3] と反応させることにより、化合物 [I]-1 を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類 (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、THF、DME、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

## 製法 2



本製法は、Wが酸素原子である化合物〔I〕を製造する方法である。

## 製法 2



(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

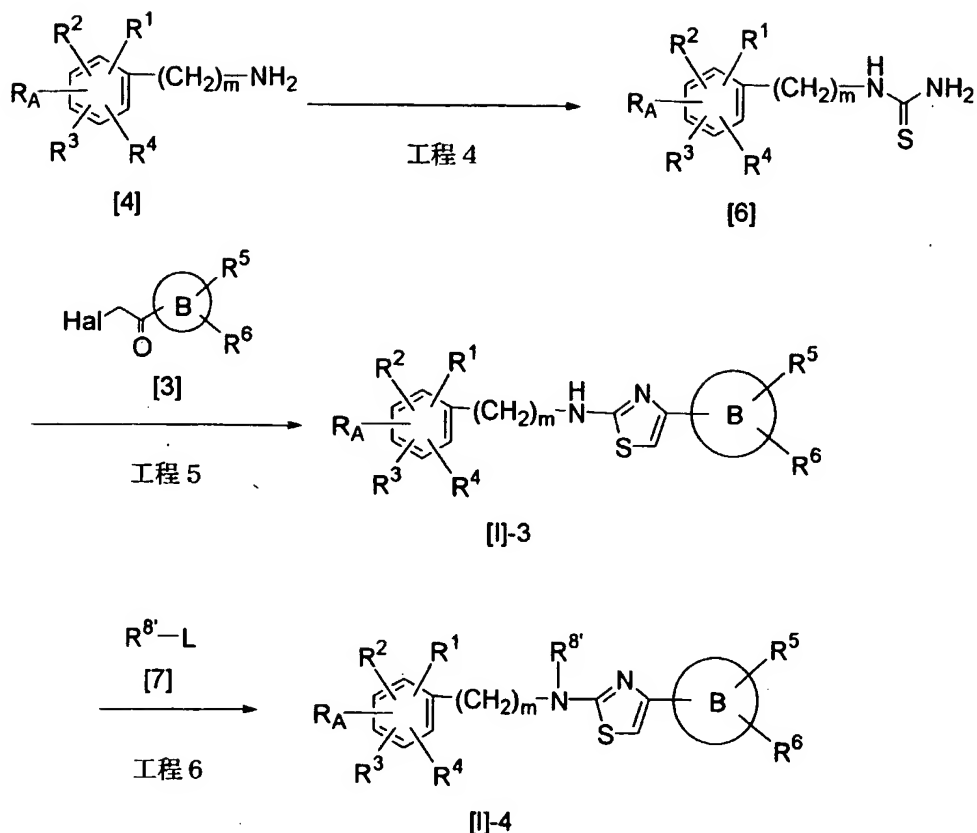
## 5 工程 3

化合物〔1〕を溶媒中、加熱下で化合物〔3〕と反応させることにより、化合物〔I〕-2を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、キシレン、トルエン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。

## 10 製法 3

本製法は、Wが硫黄原子であり、Aが $-(CH_2)_n-N(R^8)-$ である化合物〔I〕を製造する方法である。

## 製法 3



(式中、 $R^8$ は $-\text{SO}_2R^{16}$ 又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$ 、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。Lはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等の脱離基を示し、その他の各記号は前記定義のとおりである。)

#### 工程 4

化合物 [4] を溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール、チオホスゲン等と反応させ、次いで、アンモニアと反応させることにより化合物 [6] を得ることができる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、THF、DME、ジオキサン、トルエン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エ

ン (DBU)、水素化ナトリウム等が挙げられる。反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ が好適である。

#### 工程 5

- 化合物 [6] を溶媒中、加熱下、塩基の存在下又は非存在下で化合物 [3] と
- 5 反応させることにより、化合物 [I] - 3 を得ることができる。溶媒としては、アセトニトリル、アルコール類 (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、THF、DME、ジオキサン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

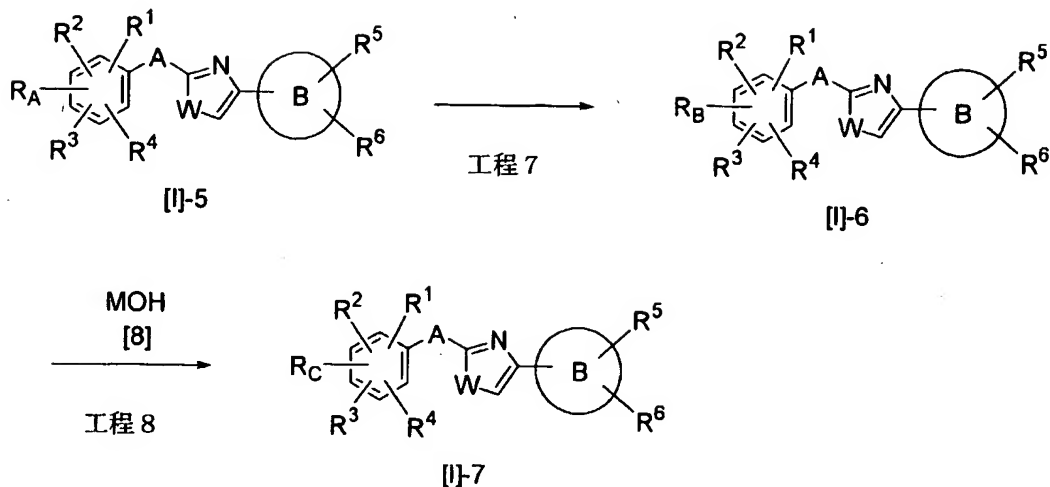
#### 工程 6

- 10 化合物 [I] - 3 を溶媒中、塩基の存在下、化合物 [7] と反応させることにより、化合物 [I] - 4 を得ることができる。溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、THF、DME、ジオキサン、ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナ
- 15 トリウム等が挙げられる。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ が好適である。

#### 製法 4

本製法は、R が  $-\text{COOR}^1$  又は  $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^1$  であるとき、 $\text{R}^1$  が水素原子である化合物 [I] 又はその塩を製造する方法である。

#### 製法 4



(式中、 $R_B$ は $-\text{COOH}$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOH}$ を示し、 $R_C$ は $-\text{COOM}$ 又は $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOM}$  ( $M$ はアルカリ金属を示す)を示し、その他の各記号は前

5 記定義のとおりである。)

#### 工程 7

化合物 [I] - 5 を加水分解することにより化合物 [I] - 6 を得ることができる。加水分解は常法に従って行うことができる。例えば、溶媒中、酸 (ルイス酸を含む) 又は塩基の存在下で加水分解する方法が挙げられる。溶媒としては、

- 10 アルコール類 (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME、 $N, N$ -ジメチルホルムアミド (DMF)、DMSO、水等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、硫酸等が挙げられる。塩基としては、アルカリ金属水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ
- 15 る。反応温度は特に限定されず、冷却下乃至加熱下で反応を行うことができる。

#### 工程 8

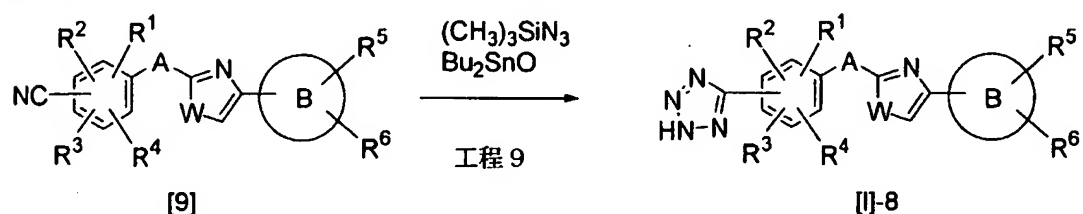
化合物 [I] - 6 を、常法に従ってアルカリ金属水酸化物 [8] と反応させることにより、化合物 [I] - 7 を得ることができる。アルカリ金属水酸化物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等である。本工程は、溶媒中で行うことがで

きる。溶媒としては、アルコール類（メタノール、エタノール等）、テトラヒドロフラン、ジオキサン、DME等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は特に限定されず、冷却下乃至加熱下で反応を行うことができる。

#### 製法 5

- 5 本製法は、Rがテトラゾリル基である化合物 [I] を製造する方法である。

#### 製法 5



(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

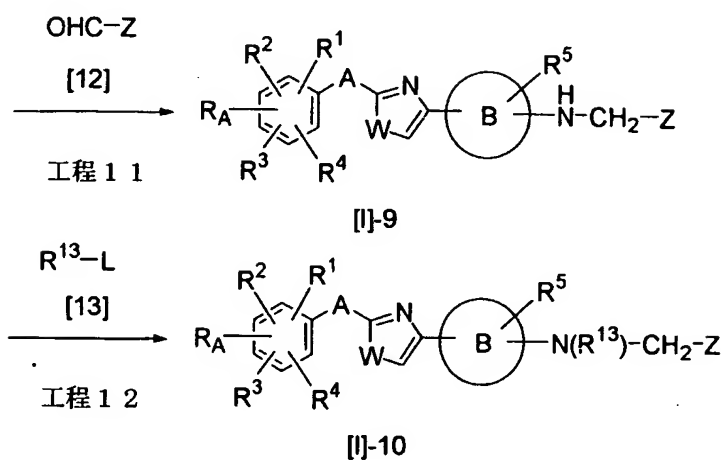
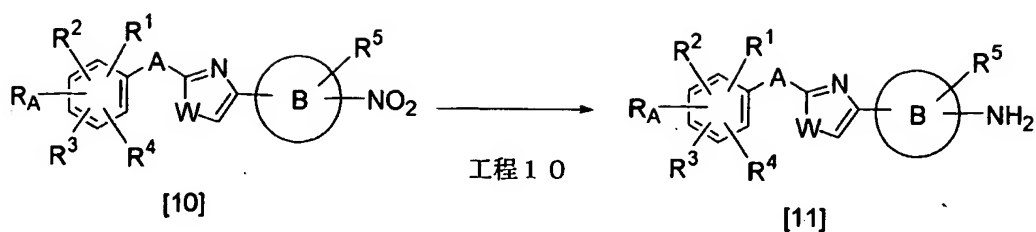
#### 10 工程 9

前記製法 1～3と同様の方法により製造した化合物 [9] を、溶媒中、トリメチルシリルアジド及びジブチル錫オキシドと反応させることにより、化合物 [I] - 8を得ることができる。溶媒としては、トルエン、キシレン、ベンゼン等、又はそれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は 50℃～150℃が好適である。

#### 15 製法 6

本製法は、R<sup>6</sup>が -N(R<sup>13</sup>) - CH<sub>2</sub> - Zである化合物 [I] を製造する方法である。

#### 製法 6



(式中、各記号は前記定義のとおりである。)

#### 工程 1 0

化合物 [1 0] を還元することにより化合物 [1 1] を得ることができる。還元は、常法に従って行うことができる。例えば、化合物 [1 0] を、溶媒中、触媒存在下、水素雰囲気下で接触還元することにより化合物 [1 1] を得ることができる。溶媒としては、アルコール類（メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、テトラヒドロフラン、酢酸等が挙げられる。触媒としては、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒等が挙げられる。

#### 10 工程 1 1

化合物 [1 1] を、還元剤の存在下で化合物 [1 2] と反応させることにより、化合物 [I] - 9 を得ることができる。還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) 等が挙げられる。反応温度は  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$  が好適である。

## 工程 12

化合物 [I] - 9 を溶媒中、塩基の存在下、化合物 [13] と反応させることにより、化合物 [I] - 10 を得ることができる。この反応は、製法 3 における工程 6 と同様の方法で行うことができる。

- 5     なお、本明細書で記載した製造方法は、本発明化合物の製造方法の一例であり、有機合成化学の分野で公知の常法を組み合わせることにより、上記で説明した以外の化合物についても製造することができる。

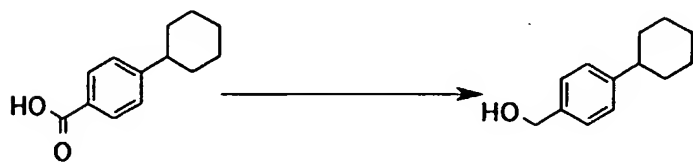
## 実施例

- 次に本発明に係る一般式 [I] で示される化合物及びその製造方法を製造例及び実施例によって、具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

## 製造例 1

4-シクロヘキシルベンズアルデヒド

(1) 4-シクロヘキシルベンジルアルコール



- 窒素気流下、4-シクロヘキシル安息香酸 (80.0 g, 0.382 mol) にテトラヒドロフラン (1.2 L, 15.0 v/w) を加えた後、クロロ炭酸イソブチル (52.0 ml, 0.401 mol) を加えた。氷冷攪拌下、反応液にトリエチルアミン (56.0 ml, 0.401 mol) を加えた後、同温で 30 分攪拌した。生じた沈殿を濾別した。窒素気流下、別の反応器に用意した水素化ホウ素ナトリウム (58.0 g, 1.53 mol) のテトラヒドロフラン (160 ml, 2.0 v/w) 懸濁液に上記濾液を氷冷攪拌下、注意深く加えた。室温攪拌 1.5 時間後、氷冷攪拌下、蒸留水 (160 ml, 2.0 v/w) を加えた。氷冷攪拌 20 分後、2N-塩酸 (825 ml, 4.3 eq) を加えた。室温攪拌

30分後、酢酸エチル(400ml)で抽出し、有機層を蒸留水(100ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、蒸留水(100ml)、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄後、硫酸マグネシウム(70g)で乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで白色固体の標題化合物(63.8g, 収率87.8%)

5 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.23-1.41 (5H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 2.47 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.04 (1H, brs), 7.15 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

10 (2) 4-シクロヘキシルベンズアルデヒド



製造例1(1)で得られた4-シクロヘキシルベンジルアルコール(121.5g, 0.639mol)のジメチルスルホキシド(500ml)溶液に、トリエチルアミン(249ml, 1.79mol)を加えた。氷冷攪拌下、ピリジン三酸化硫黄錯体(163g, 1.02mol)を徐々に加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下、水(500ml)を滴下した。n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで無色油状物の標題化合物(112g, 収率93.4%)を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.20-1.53 (5H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 5.04 (1H, brs), 7.37 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.97 (1H, s).

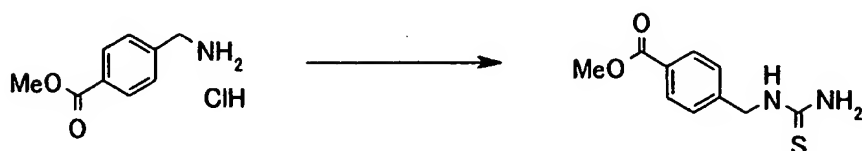
実施例1

25 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチル



アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノメチル) 安息香酸

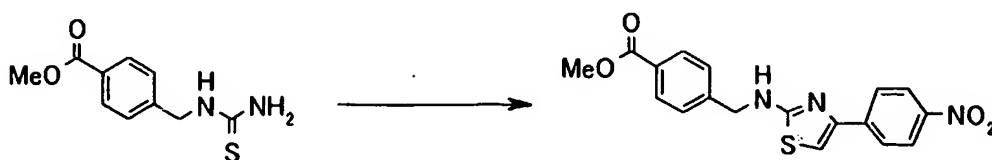
(1) 1 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 2 - チオウレア



アルゴン雰囲気下、4 - アミノメチル安息香酸メチル 塩酸塩 (170.0 g,  
 5 0.843 mol) のクロロホルム (850 ml, 5.0 v/w) 懸濁液に 1,  
 1' - チオカルボニルジイミダゾール (純度 90% 166.0 g, 0.843 mol),  
 トリエチルアミン (123 ml, 0.885 mol) を順次加えた。室温  
 にて 3 時間攪拌後、28% アンモニア水 (570 ml, 8.43 mol)、メタノール  
 (170 ml, 1.0 v/w) を加え終夜攪拌した。反応液に n - ヘキサン  
 10 (1700 ml, 10.0 v/w)、水 (850 ml, 5.0 v/w) を順次加え  
 室温で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、n - ヘキサン (500 ml)、水  
 (500 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、無色固体の標題化合物 (172.5 g,  
 収率 91.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.84 (3H, s), 4.40  
 15 (1H, br s), 4.72 (2H, br s), 7.17 (1H, br s), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, br s).

(2) 4 - ((4 - (4 - ニトロフェニル) - 2 - チアゾリル) アミノメチル) 安息香酸メチル

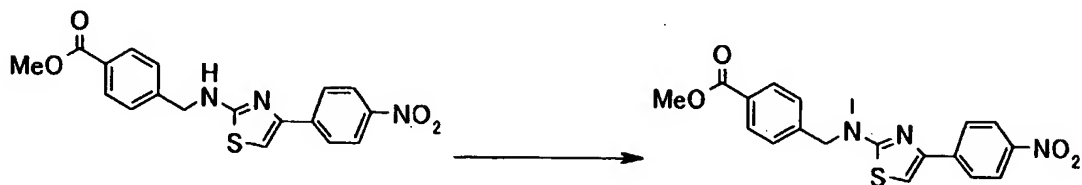


20

実施例 1 (1) で得られた 1 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 2 - チ

オウレア (138.0 g, 0.554 mol) のアセトニトリル (1380 ml, 10.0 v/w) 懸濁液に、2-ブロモ-4'-ニトロアセトフェノン (124.1 g, 0.554 mol)、重曹 (46.9 g, 0.559 mol) を順次加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (1380 ml, 10.0 v/w)、n-ヘキサン (690 ml, 5.0 v/w) を順次加え1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、水 (1000 ml)、n-ヘキサン (500 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、黄色固体の標題化合物 (183.9 g, 収率89.9%) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.83 (3H, s), 4.63 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.49 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.06 (2H, d, J=9.3 Hz), 8.23 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.43 (1H, t, J=5.9 Hz).

(3) 4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノメチル)安息香酸メチル



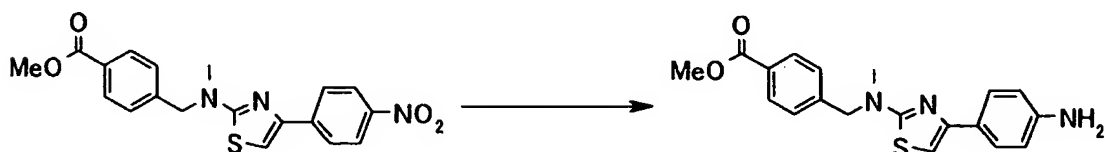
15

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (含量60%, 26.4 g, 0.661 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (530 ml, 2.5 v/w) 懸濁液に、10℃以下で、実施例1(2)で得られた4-((4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノメチル)安息香酸メチル (212.4 g, 0.575 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (743 ml, 3.5 v/w) 溶液、ヨウ化メチル (41.2 ml, 0.661 mol) を順次滴下後、室温で2時間攪拌した。水素化ナトリウム (含量60%, 2.3 g, 0.057 mol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を10℃以下で、水 (2120 ml, 10.0

v/w) に滴下し、室温で30分間攪拌後、ジイソプロピルエーテル (848 ml, 4.0 v/w) を加え2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、ジイソプロピルエーテル (424 ml)、水 (424 ml) で順次洗浄後、減圧乾燥して、黄色固体の標題化合物 (201.9 g, 収率91.4%) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.14 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.87 (2H, s), 7.48 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ )..

(4) 4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル) 安息香酸メチル

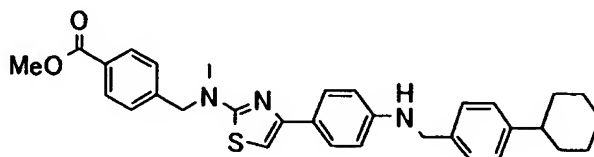
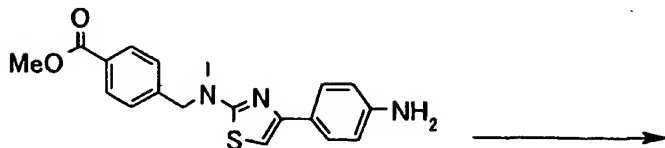


実施例1 (3) で得られた 4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル) アミノメチル) 安息香酸メチル (200.0 g, 0.522 mol) のエタノール (800 ml, 4.0 v/w) 及びテトラヒドロフラン (800 ml, 4.0 v/w) 混合懸濁液に10%パラジウム炭素 (20.0 g) を加え水素雰囲気下、3気圧にて終夜攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液に10%パラジウム炭素 (20.0 g) を加え、水素雰囲気下、3気圧にて3時間攪拌した。セライト濾過、溶媒留去後、残渣にトルエン (800 ml) を加え、さらに溶媒を留去し、黄色固体の標題化合物 (182.5 g, 収率99.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.82 (2H, s), 5.18 (2H, br), 6.54 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 7.45 (2H, d,  $J=8.3$

H z), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.95 (2H, d, J=8.2 Hz).

(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル



5

アルゴン気流下、実施例1(4)で得られた4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル(174.0g, 0.493mol)にテトラヒドロフラン(1000ml, 5.7v/w)を加え溶解させた。製造例1(2)で得られた4-シクロヘキシルベンズアルデヒド(120.6g, 0.641mol)のテトラヒドロフラン(740ml, 4.3v/w)溶液を注入した。酢酸(56.4ml, 0.986mol)を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷攪拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(104.5g, 0.493mol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。

10 氷冷後、酢酸(28.2ml, 0.493mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(52.2g, 0.246mol)を加え室温で1.5時間攪拌した。

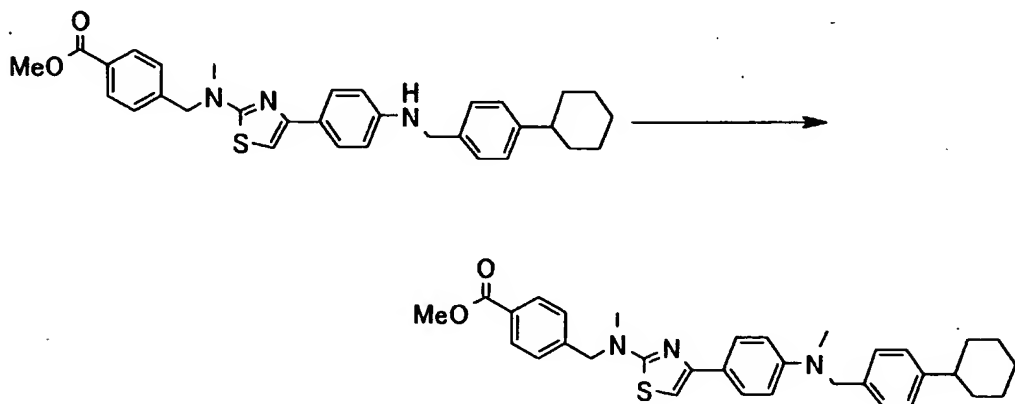
15 反応液を氷冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2262ml, 13.0v/w)に注意深く加えた。室温で1時間攪拌後、酢酸エチル(522ml)で抽出し、有機層を蒸留水(174ml)、飽和食塩水(522ml)で順次洗浄した。硫酸マグネシウム(50.0g)で乾燥し、溶媒留去後、得られた橙色固体をシリカ

20 ゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒クロロホルム:酢酸エチル=99.5:

0. 5) にて精製し、淡黄色固体の標題化合物 (80. 3 g, 収率 31. 0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1. 16–1. 47 (5H, m), 1. 65–1. 80 (5H, m), 2. 40–2. 55 (1H, m), 3. 60 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 4. 22 (2H, d,  $J=5. 5\text{ Hz}$ ), 4. 81 (2H, s), 6. 32 (1H, t,  $J=5. 5\text{ Hz}$ ), 6. 57 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 6. 77 (1H, s), 7. 15 (2H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 26 (2H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 45 (2H, d,  $J=8. 3\text{ Hz}$ ), 7. 53 (2H, d,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 7. 94 (2H, d,  $J=8. 3\text{ Hz}$ ).

10 (6) 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル

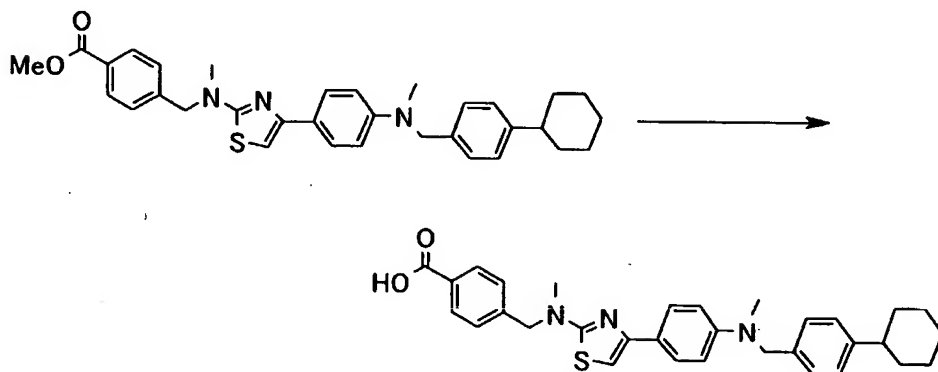


アルゴン気流下、実施例1 (5) で得られた 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル (70. 3 g, 0. 134 mol) にN, N-ジメチルアセトアミド (351 ml, 5. 0 v/w) を加えた。攪拌下、炭酸カリウム (73. 9 g, 0. 535 mol) を注意深く加えた。室温で20分攪拌後、ジメチル硫酸 (50. 6 ml, 0. 535 mol) を加えた。50℃で1時間攪拌後、炭酸カリウム (18. 4 g, 0. 134 mol) 及びジメチル硫酸 (12.

7 ml, 0.134 mol) を加え 60℃ で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、n-ヘキサン (422 ml, 6.0 v/w) を加え 1 時間攪拌した。氷冷後、蒸留水 (562 ml, 8.0 v/w) を加えた。室温 1 時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、メタノール (352 ml, 5.0 v/w) でスラリー洗浄した。得られた  
 5 橙色固体にテトラヒドロフラン (180 ml) を加え、不溶物を濾過後、濾液を濃縮し、淡黄色固体の標題化合物 (42.1 g, 収率 58.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16–1.47 (5H, m), 1.65–1.80 (5H, m), 2.40–2.55 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.54 (2H, s),  
 10 4.81 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.84 (1H, s), 7.08–7.16 (4H, m), 7.46 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.3 Hz).  
 (7) 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香

15 酸



アルゴン気流下、実施例 1 (6) で得られた 4-(N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸メチル (40.7 g, 75.4 mmol) に  
 20 テトラヒドロフラン (202 ml, 5.0 v/w) 及びメタノール (102 ml,

3. 0 v/w) を加えた。50℃で攪拌下、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (1  
5 1 ml, 151 mmol) を加えた。60℃で1時間攪拌後、蒸留水 (173  
ml, 4.25 v/w) を加えた。攪拌下、2N-塩酸 (75.4 ml, 151  
mmol) を注意深く注入した。1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水 (4  
5 07 ml)、エタノール (204 ml) で順次洗浄し、減圧乾燥することで黄色固  
体 (39.2 g) を得た。

得られた黄色固体 (38.2 g) にテトラヒドロフラン (172 ml, 4.5  
v/w) を加え、50℃で1時間攪拌した。濾過後、テトラヒドロフラン (19  
ml, 0.5 v/w) で洗浄した。濾液に50℃で攪拌下、エタノール (134  
10 ml, 3.5 v/w)、蒸留水 (134 ml, 3.5 v/w) を順次注入し、50℃  
で1時間攪拌、室温で1時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、エタノール (30  
6 ml) で洗浄後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物 (36.5 g,  
収率91.9%) を得た。

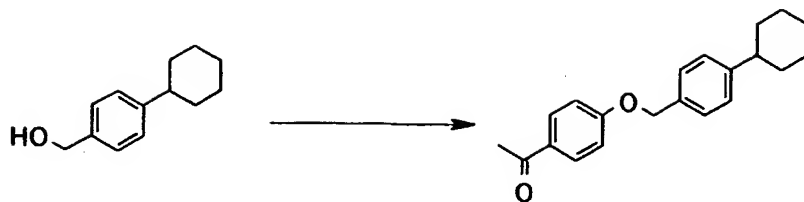
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16–1.47 (5H, m),  
15 1.65–1.80 (5H, m), 2.40–2.55 (1H, m), 3.01 (3  
H, s), 3.07 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.81 (2H, s),  
6.71 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.83 (1H, s), 7.08–7.  
16 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (2H, d,  
J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.2 Hz), 12.85 (1H,  
20 b r s).

融点 180–181℃

## 実施例2

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-  
2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸カリウム

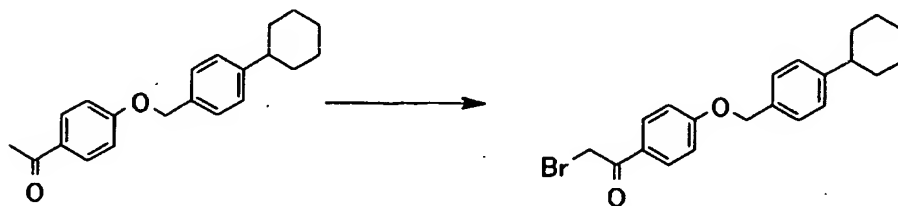
25 (1) 4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン



4-シクロヘキシルベンジルアルコール (74.9 g, 0.394 mol) にトルエン (225 ml)、48%臭化水素酸 (150 ml) を加え、50℃で14時間攪拌した。分液後、有機層を水 (100 ml)、飽和重曹水 (100 ml)、水 (100 ml)、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、溶媒留去後、減圧乾燥することで淡黄色油状物を得た。得られた油状物をN, N-ジメチルホルムアミド (500 ml) に溶解し、4-ヒドロキシアセトフェノン (50.3 g, 0.369 mol)、炭酸カリウム (153 g, 1.11 mol) を加え、45℃で70分間攪拌した。氷冷後、水 (750 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過、水洗し、n-ヘキサンで洗浄後、乾燥して、標題化合物 (93.5 g, 収率86.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.15–1.52 (5H, m), 1.58–1.87 (5H, m), 2.47 (1H, m), 2.51 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.10 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=9.3$  Hz).

(2) 2'-ブロモ-4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) アセトフェノン



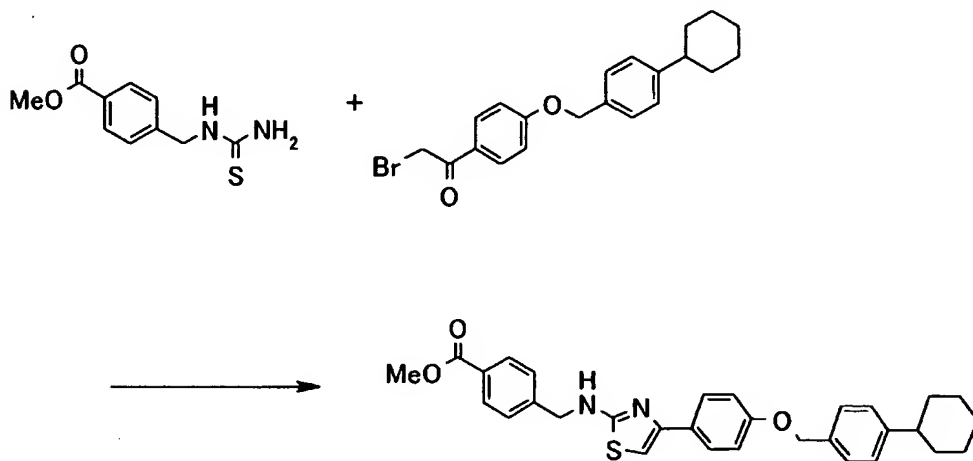
実施例 2 (1) で得られた 4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) アセト



フェノン (60.0 g, 0.195 mol) の 1, 2-ジメトキシエタン (480 ml) 懸濁液に、臭素 (10.5 ml, 0.205 mol) の 1, 2-ジメトキシエタン (120 ml) 溶液を室温で滴下した。室温で 90 分間攪拌後、氷冷下、水 (600 ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。析出した結晶を濾過、水洗し、*n*-ヘプタンで洗浄後、乾燥して、標題化合物 (68.2 g, 収率 90.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18–1.50 (5H, m), 1.70–1.95 (5H, m), 2.51 (1H, m), 4.38 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.03 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J=8.9$  Hz).

(3) 4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノメチル)安息香酸メチル

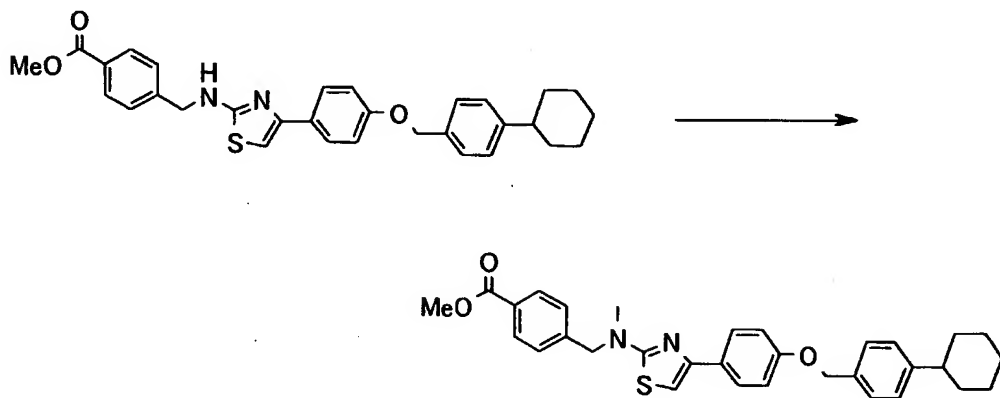


15 実施例 1 (1) で得られた 1-(4-メトキシカルボニルベンジル)-2-チオウレア (33.0 g, 0.147 mol)、実施例 2 (2) で得られた 2'-ブromo-4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)アセトフェノン (62.7 g, 0.162 mol)、重曹 (13.6 g, 0.162 mol) にアセトニトリル (630 ml) を加え、4 時間加熱還流した。室温に冷却後、水 (630 ml) を加

え同温度で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、50%アセトニトリル（130ml）、水（2L）、ジイソプロピルエーテル（500ml）で順次洗浄後、乾燥して、標題化合物（76.4g、定量的）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>） δ1.16-1.47（5H, m）,  
 1.65-1.80（5H, m）, 2.50（1H, m）, 3.84（3H, s）,  
 4.61（2H, brs）, 5.06（2H, s）, 6.91（1H, s）, 7.00（2H, d, J=8.9Hz）, 7.23（2H, d, J=8.1Hz）, 7.35（2H, d, J=8.1Hz）, 7.53（2H, d, J=8.1Hz）, 7.70（2H, d, J=8.9Hz）, 7.94（2H, d, J=8.1Hz）, 8.28-8.52（1H, brs）.

（4）4-（N-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンジルオキシ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-メチルアミノメチル）安息香酸メチル

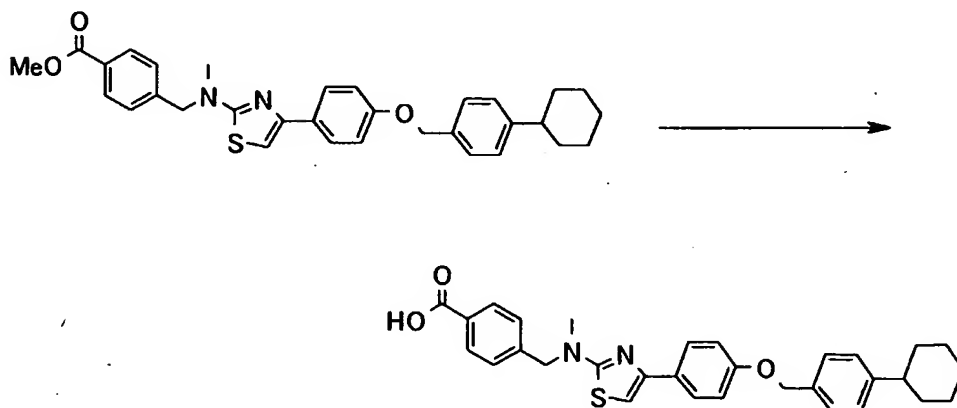


アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（含量60%, 6.09g, 0.152mol）のN,N-ジメチルホルムアミド（130ml）懸濁液に、10℃以下で、実施例2（3）で得られた4-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンジルオキシ）フェニル）-2-チアゾリルアミノメチル）安息香酸メチル（65.0g, 0.127mol）のN,N-ジメチルホルムアミド（130ml）懸濁液、ジメチル硫酸（15.0ml, 0.159mol）を順次滴下後、室温で1時間攪拌した。10℃以下で、ジイソプロピルエーテル（195ml）、水（130ml）

1) を順次滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾過し、ジイソプロピルエーテル(195ml)、水(130ml)で順次洗浄後、乾燥して、標題化合物(56.0g, 83.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.16–1.47 (5H, m),  
 1.65–1.86 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.09 (3H, s),  
 3.84 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.00 (2  
 H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J=8.$   
 1Hz), 7.35 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.$   
 1Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.$   
 1Hz).

(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸

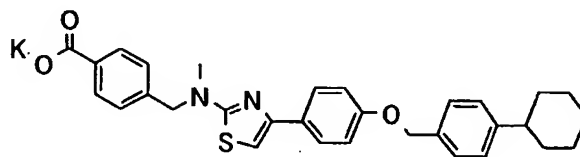
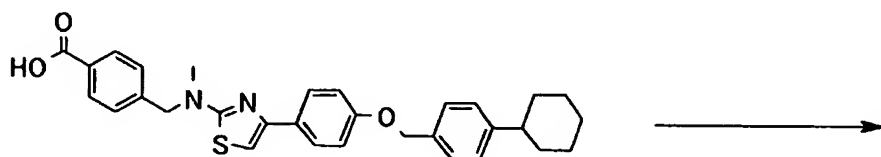


実施例2(4)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベン  
 ジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香  
 酸メチル(50.0g, 94.9mmol)にテトラヒドロフラン(250ml)、  
 メタノール(250ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液(95.0ml, 19  
 0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、40分間加熱還流した。反応液に、水  
 (310ml)を加え、室温に冷却後、2N-塩酸(95.0ml, 190mm  
 ol)を滴下し、90分間攪拌した。生じた結晶を濾取し、水(700mL)で

洗浄後、乾燥することで標題化合物 (48.5 g, 収率99.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.15–1.47 (5H, m),  
1.64–1.85 (5H, m), 2.47 (1H, m), 3.09 (3H, s),  
4.82 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.00 (2H, d,  $J=9.2$   
5 Hz), 7.02 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.35  
(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.7  
7 (2H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J=8.1$  Hz).

(6) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸カリウム



10

アルゴン雰囲気下、実施例2(5)で得られた4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノメチル)安息香酸(30.0 g, 58.5 mmol)の懸濁液に、50℃で1N-水酸化カリウム水溶液(56.0 ml)を加えた後、40分間、加熱還流  
15 した。室温で45分間攪拌し、結晶を濾取し、テトラヒドロフラン-エタノール混合溶媒(3:1, 150 ml)、エタノール(210 ml)で洗浄後、乾燥することで標題化合物(28.0 g, 収率90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.17–1.47 (5H, m),  
1.65–1.84 (5H, m), 2.50 (1H, m), 3.04 (3H, s),  
20 4.71 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.00 (2

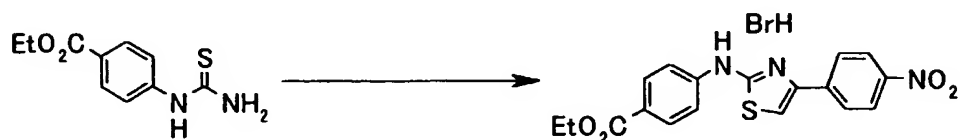
H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

融点  $288-291^{\circ}\text{C}$  (分解)

### 5 実施例3

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸

(1) 4-((4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル 臭化水素酸塩



2'-ブromo-4-ニトロアセトフェノン (87.1 g, 0.357 mol)、1-(4-エトキシカルボニルフェニル)-2-チオウレア (80.0 g, 0.357 mol) のアセトニトリル (1.6 L) 溶液をアルゴン雰囲気下、1時間、加熱還流した。室温に冷却後、生成した結晶を濾取、乾燥して標題化合物 (153 g, 収率94.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.87 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.97 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s).

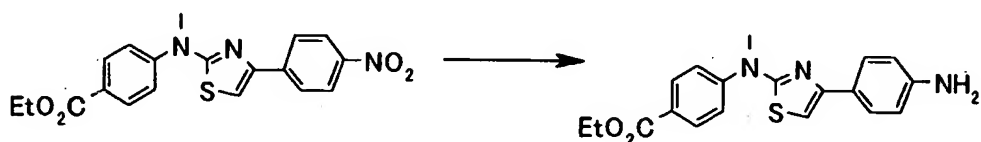
(2) 4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸エチル



窒素気流下、実施例 3 (1) で得られた 4-((4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸エチル 臭化水素酸塩 (150 g, 0.333 mol) に N, N-ジメチルホルムアミド (1.05 L, 7.0 v/w) を加えた。氷冷攪拌下、炭酸カリウム (138 g, 0.999 mol) を注意深く加えた。室温で 20 分攪拌後、ジメチル硫酸 (63.2 ml, 0.666 mol) を加えた。60℃で 2 時間攪拌後、氷冷攪拌下、蒸留水 (1.05 L, 7.0 v/w) を加えた。氷冷下で 1 時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水 (450 mL) で洗浄後、減圧乾燥することで橙色結晶の標題化合物 (127 g, 収率 99.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.62 (3H, s), 4.33 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.03 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.14 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.28 (2H, d, J=9.0 Hz).

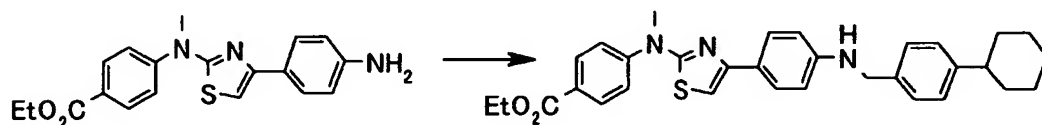
(3) 4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ) 安息香酸エチル



窒素気流下、実施例 3 (2) で得られた 4-(N-メチル-N-(4-(4-ニトロフェニル)-2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸エチル (123 g, 0.321 mol) に N, N-ジメチルホルムアミド (1.20 L, 10.0 v/w) を加えた。室温攪拌下、亜二チオン酸ナトリウム (80% purity, 210 g, 0.963 mol) を加えた。室温で 10 分攪拌後、蒸留水 (123 ml, 1.0 v/w) を注意深く加えた。100℃で 1.5 時間攪拌後、トリエチルアミン (223 ml, 1.61 mol) を 80℃で加え、室温まで水冷した。室温で 1 時間攪拌後、蒸留水 (1.1 L, 9.0 v/w) を加えた。室温で 30 分攪拌

後、酢酸エチル(1.20L)で二回抽出し、有機層を蒸留水(400ml)、飽和食塩水(400ml)で順次洗浄後、硫酸マグネシウム(60g)で乾燥した。濾過、溶媒留去、トルエン共沸、減圧乾燥することで黄色から橙色の固体の標題化合物(67.0g, 収率63.0%)を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.57 (3H, s), 4.32 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.27 (2H, br s), 6.59 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).
- 10 (4) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル

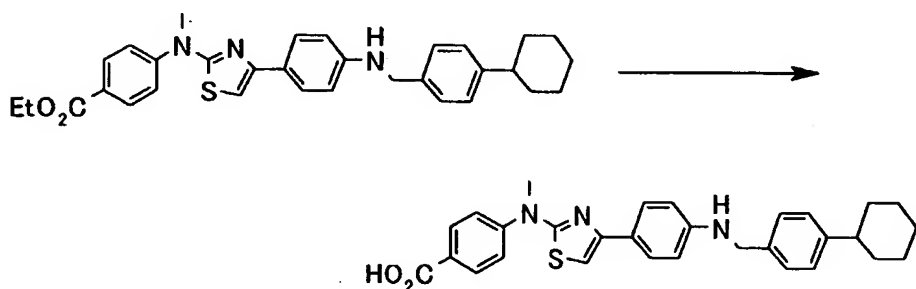


- 窒素気流下、実施例3(3)で得られた4-(N-(4-(4-アミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル(51.0g, 0.144mol)にテトラヒドロフラン(306ml, 6.0v/w)を加えた。室温攪拌下、製造例1(2)で得られた4-シクロヘキシルベンズアルデヒド(30.0g, 0.158mol)のテトラヒドロフラン(153ml, 3.0v/w)溶液を注入した。テトラヒドロフラン(51ml, 1.0v/w)で洗いこ
- 20 んだ後、室温で30分攪拌した。氷冷攪拌下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(46.0g, 0.216mol)、酢酸(12.4ml, 0.216mol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。氷冷攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水(510ml, 10.0v/w)を注意深く加えた。室温で1時間攪拌後、酢酸エチル(408ml)で抽出し、有機層を蒸留水(255ml)、飽和食塩水(2
- 25 55ml)で順次洗浄後、硫酸マグネシウム(50g)で乾燥した。濾過、溶媒留

去後、得られた橙色固体に、イソプロピルアルコール (510 ml, 10.0 v/w) を加え、60℃で1時間攪拌した。氷冷下で1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、イソプロピルアルコール (102 ml)、tert-ブチルメチルエーテル (102 ml) で洗浄後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物 (58.0 g, 収率 77.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23-1.40 (8H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 2.46 (1H, s), 3.56 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=6.1 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.35 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.27 (6H, d, J=7.6 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.98 (2H, d, J=8.9 Hz).

(5) 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸



窒素気流下、実施例 3 (4) で得られた 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸エチル (52.0 g, 98.9 mmol) にテトラヒドロフラン (312 ml, 6.0 v/w)、メタノール (104 ml, 2.0 v/w) を加えた。氷冷攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (98.9 ml, 197.8 mmol) を加えた。60℃で2時間攪拌後、蒸留水 (104 ml, 2.0 v/w) を加えた。氷冷攪拌下、2N-塩酸 (98.9 ml, 197.8 mmol) を注意深く



注入した。氷冷下で1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し蒸留水(156 ml)で洗淨後、減圧乾燥することで黄色固体(51.9 g)を得た。得られた黄色固体50.0 gにテトラヒドロフラン(750 ml, 15.0 v/w)を加え、60℃で1時間攪拌した。室温まで放冷後、沈殿を濾別しテトラヒドロフラン(100 ml, 2.0 v/w)で洗淨した。室温攪拌下、濾液にエタノール(150 ml)、蒸留水(150 ml)を順次注入した。氷冷下で1時間攪拌後、生じた結晶を濾取し、蒸留水(200 ml)、50%エタノール水(200 ml)で順次洗淨後、減圧乾燥することで黄色固体の粗標題化合物(33.6 g)を得た。エタノール(350 ml, 7.0 v/w)を加え、室温で2時間攪拌した。生じた結晶を濾取し、エタノール(200 ml)で洗淨後、減圧乾燥することで淡黄色固体の標題化合物(32.1 g, 収率64.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20–1.40 (5H, m), 1.67–1.78 (5H, m), 2.43 (1H, m), 3.56 (1H, s), 4.23 (3H, d,  $J=5.1$  Hz), 6.34 (1H, br t,  $J=5.1$  Hz), 6.60 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.98 (1H, s), 7.16 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J=8.9$  Hz).

融点 252–253℃ (分解)

実施例1から3と同様の方法により、また必要に応じその他常法を用いることにより、更に次の化合物を製造した。

4-(4-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例4)、

4-(4-(4-(4-tert-ブチルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例5)、

4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例6)、

- 4- (N- (4- (4-ベンゾイルアミノフェニル) -2-チアゾリル) -N-エチルアミノ) 安息香酸 (実施例7)、
- 4- (N- (4- (4- (4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-エチルアミノ) 安息香酸 (実施例8)、
- 5 4- (N- (4- (4-ベンゾイルアミノフェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例9)、
- 4- (N- (4- (4- (4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例10)、
- 4- (N- (4- (4- (シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-エチルアミノ) 安息香酸 (実施例11)、
- 10 4- (N- (4- (4- (シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例12)、
- 4- (N- (4- (4- (シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソブチルアミノ) 安息香酸 (実施例13)、
- 15 4- (N-カルボキシメチル-N- (4- (4- (シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例14)、
- 4- (N- (4- (4-ベンゾイルアミノフェニル) -2-チアゾリル) -N-イソブチルアミノ) 安息香酸 (実施例15)、
- 4- (N- (4- (4-ベンゾイルアミノフェニル) -2-チアゾリル) -N-カルボキシメチルアミノ) 安息香酸 (実施例16)、
- 20 4- (N- (4- (4- (4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-イソブチルアミノ) 安息香酸 (実施例17)、
- 4- (N-カルボキシメチル-N- (4- (4- (4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例18)、
- 25 4- (N- (4- (4- (4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チアゾリル) -N-メチルアミノ) 安息香酸 (実施例19)、
- 4- (N- (4- (4- (4-tert-ブチルベンゾイルアミノ) フェニル)

- −2−チアゾリル) −N−メチルアミノ) 安息香酸 (実施例20)、  
4−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) −2−チア  
ゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例21)、  
4−(N−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) −2  
5 −チアゾリル) −N−メチルアミノ) 安息香酸 (実施例22)、  
4−(N−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) −2  
−チアゾリル) −N−エチルアミノ) 安息香酸 (実施例23)、  
4−(N−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) −2  
−チアゾリル) −N−イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例24)、  
10 4−(N−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) −2  
−チアゾリル) −N−シクロヘキシルメチルアミノ) 安息香酸 (実施例25)、  
4−(N−(3−カルボキシプロピル) −N−(4−(4−(4−シクロヘキシ  
ルベンジルオキシ) フェニル) −2−チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例2  
6)、  
15 3−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) −2−チ  
アゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例27)、  
3−(N−(4−(4−(4−シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) −  
2−チアゾリル) −N−イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例28)、  
4−(N−イソプロピル−N−(4−(4−(4−モルホリノベンゾイルアミノ)  
20 フェニル) −2−チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例29)、  
3−(N−イソプロピル−N−(4−(4−(4−ピペリジノベンゾイルアミノ)  
フェニル) −2−チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例30)、  
3−(N−イソプロピル−N−(4−(4−(4−モルホリノベンゾイルアミノ)  
フェニル) −2−チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例31)、  
25 4−(N−イソプロピル−N−(4−(4−(4−ピペリジノベンゾイルアミノ)  
フェニル) −2−チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例32)、  
4−(N−イソプロピル−N−(4−(4−(4−(4−メチルピペリジノ) ベ

ンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例 33)、

4 - (N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2-チアゾリル) - N-イソプロピルアミノ) 安息香酸ナトリウム (実施例 34)、

- 5 4 - (N - (4 - (4 - (4 - (3, 5-ジメチルピペリジノ) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) - N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例 35)、

c i s - 4 - (N - (4 - (4 - (4 - (2, 6-ジメチルモルホリノ) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) - N-イソプロピルアミノ) 安息香

- 10 酸 塩酸塩 (実施例 36)、

4 - (N-イソプロピル-N - (4 - (4 - (4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸ナトリウム (実施例 37)、

- 15 2-クロロ-4 - (N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) - N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例 38)、

2-クロロ-4 - (N-イソプロピル-N - (4 - (4 - (4 - ピペリジノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例 39)、

- 20 2-クロロ-4 - (N-イソプロピル-N - (4 - (4 - (4 - モルホリノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ) 安息香酸 塩酸塩 (実施例 40)、

2-クロロ-4 - (N-イソプロピル-N - (4 - (4 - (4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ)

- 25 安息香酸 (実施例 41)、

4 - (1 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2-チアゾリル) - 1-メチルエチル) 安息香酸 (実施例 42)、

- 4 - (1 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - 1 - メチルエチル) 安息香酸 (実施例 43)、
- 4 - (1 - メチル - 1 - (4 - (4 - (4 - モルホリノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) エチル) 安息香酸 (実施例 44)、
- 5 4 - (1 - メチル - 1 - (4 - (4 - (4 - ピペリジノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) エチル) 安息香酸 (実施例 45)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルブチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例 46)、
- 4 - (4 - (4 - (4 - tert - ブチルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チ
- 10 アゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 47)、
- 4 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 48)、
- 4 - (4 - (4 - (4 - カルボキシベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 49)、
- 15 (4 - (N - (4 - (4 - (シクロヘキサンカルボニルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) フェノキシ) 酢酸 (実施例 50)、
- (4 - (N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) フェノキシ) 酢酸 (実施例 51)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) - 2, 3, 5, 6 - テトラフルオ
- 20 ロ安息香酸 (実施例 52)、
- (4 - (N - イソプロピル - N - (4 - (4 - (4 - ピペリジノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) フェノキシ) 酢酸 (実施例 53)、
- (4 - (N - イソプロピル - N - (4 - (4 - (4 - モルホリノベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) フェノキシ) 酢酸 (実施例 54)、
- 25 (4 - (N - (4 - (4 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) フェノキシ)

酢酸（実施例 55）、

（4-（N-（4-（4-（3, 5-ジクロロベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-イソプロピルアミノ）フェノキシ）酢酸（実施例 56）、

5 （4-（N-イソプロピル-N-（4-（4-（2-ピペリジノ-5-ピリジンカルボニルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）アミノ）フェノキシ）酢酸（実施例 57）、

4-（N-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-シクロヘキシルメチルアミノ）安息香酸（実施例 58）、

10 4-（N-シクロヘキシルメチル-N-（4-（4-（4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）アミノ）安息香酸（実施例 59）、

4-（N-（4-（4-（N-（4-シクロヘキシルベンゾイル）-N-メチルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-イソプロピルアミノ）安息香酸（実施例 60）、

15 4-（（N-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-イソプロピルアミノ）メチル）安息香酸（実施例 61）、

4-（（N-イソプロピル-N-（4-（4-（4-ピペリジノベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）アミノ）メチル）安息香酸（実施例 62）、

20 4-（（N-イソプロピル-N-（4-（4-（4-モルホリノベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）アミノ）メチル）安息香酸（実施例 63）、

4-（（N-（4-（4-（4-ビフェニルカルボニルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-イソプロピルアミノ）メチル）安息香酸（実施例 64）、

4-（（N-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンジルオキシ）フェニル）-2-チアゾリル）-N-イソプロピルアミノ）メチル）安息香酸（実施例 65）、

25 4-（2-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ）フェニル）-2-チアゾリル）エチル）安息香酸（実施例 66）、

4-（N-（4-（4-（4-シクロヘキシルベンジルアミノ）フェニル）-2

- チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例 67)、  
 4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チ  
 アゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 68)、  
 4-(4-(4-(4-イソプロポキシベンゾイルアミノ) フェニル) -2-チ  
 5 アゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 69)、  
 4-(4-(4-(4-(1-ピロリル) ベンゾイルアミノ) フェニル) -2-  
 チアゾリルメチル) 安息香酸 (実施例 70)、  
 4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チア  
 ザールカルボニル) 安息香酸 (実施例 71)、  
 10 4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チア  
 ザリルアミノ) -3-(2-シクロヘキシルエトキシ) 安息香酸 (実施例 72)、  
 3-ベンジルオキシ-4-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)  
 フェニル) -2-チアゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例 73)、  
 3-(4-カルボキシベンジルオキシ) -4-(4-(4-(4-シクロヘキシ  
 15 ルベンジルオキシ) フェニル) -2-チアゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例 74)、  
 4-シクロヘキシル-N-(4-(2-(N-イソプロピル-N-(4-(1H  
 -テトラゾール-5-イル) フェニル) アミノ) -4-チアゾリル) フェニル)  
 ベンズアミド (実施例 75)、  
 3-(2-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ) フェニル) -  
 20 2-チアゾリル) エチル) 安息香酸 (実施例 76)、  
 4-((N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ) フェニル) -2-  
 チアゾリル) -N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 77)、  
 N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チア  
 ザリル) -N-イソプロピル-(4-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニ  
 25 ル) アミン (実施例 78)、  
 N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) -2-チア  
 ザリル) -N-イソプロピル-(4-(1H-テトラゾール-5-イル) ベンジ

ル) アミン (実施例 79)、

N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジ

ル) アミン (実施例 80)、

- 5 4-((4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 81)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 82)、

- 4-((N-(4-(4-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-5-チアゾリルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 83)、

4-((N-(4-(4-(4'-クロロ-4-メトキシビフェニル-2-イルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 84)、

- 15 4-((N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-チアゾリルメトキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 85)、

N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピル-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジ

- 20 ル) アミン (実施例 86)、

3-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 87)、

2-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 88)、

- 25 4-(N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 (実施例 89)、

4-(1-(4-(4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)フェニル)-2-



- チアゾリル) - 1 - メチルエチル) 安息香酸 (実施例 90)、
- 4 - (1 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
チアゾリル) シクロペンチル) 安息香酸 (実施例 91)、
- 4 - (1 - (4 - (4 - (4 - ビフェニルメトキシ) フェニル) - 2 - チアゾ  
5 リル) - 1 - メチルエチル) 安息香酸 (実施例 92)、
- 4 - (1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
チアゾリル) シクロヘキシル) 安息香酸 (実施例 93)、
- 4 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾ  
リルアミノ) 安息香酸 (実施例 94)、
- 10 4 - (4 - (4 - (4 - ビフェニルメトキシ) フェニル) - 2 - チアゾリルア  
ミノ) 安息香酸 (実施例 95)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例 96)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
15 チアゾリル) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 9  
7)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
チアゾリル) - N - (2 - ピペリジノエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 98)、
- 4 - (N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェニル) - 2 -  
20 チアゾリル) - N - (2 - メトキシエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 99)、
- 4 - (1 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) シクロヘキシル) 安息香酸 (実施例 100)、
- 4 - (4 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) テトラヒドロピラン - 4 - イル) 安息香酸 (実施例 101)、
- 25 4 - (N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルア  
ミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノメチル) 安息香酸ナト  
リウム (実施例 102)、

- 4-((N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル  
オキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例10  
3)、
- 5 4-((N-(4-(4-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニルアミノ)フ  
ェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実  
施例104)、
- 4-((N-(4-(4-(3,4-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)フェニ  
ル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例  
105)、
- 10 4-((N-イソプロピル-N-(4-(4-(4-トリフルオロメチルベンゼン  
スルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実  
施例106)、
- 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニルアミノ)フェ  
ニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施  
15 例107)、
- 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルスルファニル)フェニル)  
-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例10  
8)、
- 4-((N-(4-(4-(4-ジベンジルアミノフェニル)-2-チアゾリル)-N-  
20 イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例109)、
- 4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニル)-N-  
-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メ  
チル)安息香酸(実施例110)、
- 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2  
25 -チアゾリル)-N-プロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例111)、
- 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルフェニルメタンスルホニル)フェ  
ニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施

例 1 1 2)、

4 - ((N-ベンジル-N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 3)、

4 - ((N-(4-(4-(N-ベンジル-N-(4-シクロヘキシルベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 4)、

4 - ((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 5)、

4 - ((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 6)、

4 - ((N-(4-(4-(ビス(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 7)、

4 - ((N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(4-(N-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 8)、

4 - ((N-(4-(4-(N-アリル-N-(4-シクロヘキシルベンジル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 (実施例 1 1 9)、

4 - ((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸ナトリウム (実施例 1 2 0)、

4 - ((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 N-メチル-D-グルカミン塩 (実施例 1 2 1)、

4 - ((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2

ーチアゾリル) -N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩 (実施例 1 2 2)、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - ベンジル - N - シクロヘキシルメチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1  
5 2 3)、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1 2 4)、

4 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チア  
10 ゴールカルボニル) 安息香酸ナトリウム (実施例 1 2 5)、

4 - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チア  
ゴールカルボニル) 安息香酸カリウム (実施例 1 2 6)、

4 - ((N - イソプロピル - N - (4 - (4 - (3 - ピペリジノベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 二塩酸塩 (実施例 1  
15 2 7)、

4 - (N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) フェニル) - 2 -  
チアゾリル) - N - メチルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 2 8)、

4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロベンジ  
ルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 1 2 9)、

20 4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (4 - (4 - イソプロピルベンジ  
ルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 1 3 0)、

4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (4 - (4 - イソブチルベンジ  
ルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 1 3 1)、

4 - (N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルア  
25 ミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) 安息香酸 (実施例 1  
3 2)、

4 - (N - メチル - N - (4 - (4 - (4 - トリフルオロメチルベンジルアミノ)

フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 1 3 3)、

4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (4 - (4 - トリフルオロメチル  
ベンジルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 1 3  
4)、

5 4 - ((N - (4 - (4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - トリフルオロ  
メチルベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルア  
ミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1 3 5)、

4 - ((N - イソプロピル - N - (4 - (4 - (N - (テトラヒドロピラン - 4 -  
イルメチル) - N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) -

10 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1 3 6)、

4 - (N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - トリフルオロメ  
チルベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施  
例 1 3 7)、

15 4 - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チア  
ゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 3 8)、

4 - (N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - メチルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 3 9)、

4 - (N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - エチルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 4 0)、

20 4 - (N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 4 1)、

4 - (N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - シクロヘキシルメチルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 4 2)、

25 4 - ((N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1 4 3)、

4 - ((N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2  
- チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 1 4 4)、

- 4-((N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例145)、
- 5 4-((N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンゾイルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例146)、
- 4-((N-(4-(3-(4-シクロヘキシルベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)メチル)安息香酸(実施例147)、
- 10 4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例148)、
- 4-(1-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-1-メチルエチル)安息香酸(実施例149)、
- 4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリルアミノ)-3-(2-シクロヘキシルエトキシ)安息香酸(実施例150)、
- 15 4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸(実施例151)、
- 4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-シクロヘキシルエチル)アミノ)安息香酸(実施例152)、
- 4-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-(2-フェノキシエチル)アミノ)安息香酸(実施例153)、
- 20 4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例154)、
- 4-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例155)、
- 25 3-ベンジルオキシ-4-(4-(2-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例156)、
- 4-(4-(2-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸(実施例157)、

- ル) - 2-チアゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例 157)、  
5 - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリルメチル) - 2-ヒドロキシ安息香酸 (実施例 158)、  
4 - (N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N - (4-トリフルオロメチルベンジル) アミノ) 安息香酸 (実施例 159)、  
4 - (N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N-シクロヘキシルメチルアミノ) 安息香酸 (実施例 160)、  
4 - ((N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N-イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 161)、  
10 4 - ((4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 162)、  
4 - ((N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N-メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 163)、  
15 4 - ((N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N - (2-シクロヘキシルエチル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 164)、  
4 - ((N - (4 - (5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル) - 2-チアゾリル) - N - (2-シクロヘキシルエチル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 165)、  
20 4 - ((N - (2-シクロヘキシルエチル) - N - (4 - (5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル) - 2-チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 166)、  
4 - (N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N - (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ) 安息香酸 (実施例 167)、  
25 4 - (N - (4 - (2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル) - 2-チアゾリル) - N - (3-メチルブチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 168)、

- 4 - (N - (4 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - メトキシフェニル) - 2 - チアゾ  
 リル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 169)、
- 4 - (N - (2 - シクロヘキシルエチル) - N - (4 - (5 - メトキシ - 2 - (4 -  
 トリフルオロメチルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ)
- 5 安息香酸 (実施例 170)、
- 3 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) - 4 - (4 - (5 - メトキシ - 2 - (4 -  
 トリフルオロメチルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリルアミノ) 安息  
 香酸 (実施例 171)、
- 3 - (N - (4 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - クロロフェニル) - 2 - チアゾリ  
 10 ル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 172)、
- 4 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - イソプロピルベンジルオキシ) フェニル)  
 - 2 - チアゾリルアミノ) 安息香酸 (実施例 173)、
- 4 - (N - (4 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - チアゾ  
 リル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 174)、
- 15 4 - (N - (4 - (2 - ベンジルオキシ - 5 - メチルフェニル) - 2 - チアゾリ  
 ル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香酸 (実施例 175)、
- 4 - (N - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - イソプロピルベンジルオキシ) フェ  
 ニル) - 2 - チアゾリル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香  
 酸 (実施例 176)、
- 20 4 - (N - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシ)  
 フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安  
 息香酸 (実施例 177)、
- 4 - (N - (4 - (5 - クロロ - 2 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) フェ  
 ニル) - 2 - チアゾリル) - N - (2 - シクロヘキシルエチル) アミノ) 安息香  
 25 酸 (実施例 178)、
- 4 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシ) フェ  
 ニル) - 2 - チアゾリルアミノ) - 3 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) 安息香



酸（実施例 179）、

3-ベンジルオキシ-4-(4-(5-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸（実施例 180）、

5 3-(N-(4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香酸（実施例 181）、

4-(N-ブチル-N-(4-(5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸（実施例 182）、

10 4-(N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-イソプロピルアミノ)安息香酸（実施例 183）、

4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸（実施例 184）、

15 4-(N-(2-シクロヘキシルエチル)-N-(4-(5-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾイミダゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸 塩酸塩（実施例 185）、

4-(4-(5-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾイミダゾリル)-2-チアゾリルアミノ)安息香酸 塩酸塩（実施例 186）、

20 4-(N-シクロヘキシルメチル-N-(4-(6-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)アミノ)安息香酸（実施例 187）、

4-(N-(4-(6-(4-tert-ブチルベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルアミノ)安息香

25 酸（実施例 188）、

4-(N-(4-(6-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-2-ベンゾオキサゾリル)-2-チアゾリル)-N-シクロヘキシルメチルア

- ミノ) 安息香酸 (実施例 189)、
- 4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (6 - (3, 4 - ジフルオロベンジルオキシ) - 2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 190)、
- 5 4 - (N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (6 - (3, 5 - ジメトキシベンジルオキシ) - 2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - チアゾリル) アミノ) 安息香酸 (実施例 191)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - シクロペンチルオキシフェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 192)、
- 10 4 - ((N - (4 - (4 - ジシクロヘキシルメトキシフェニル) - 2 - チアゾリル) - N - イソプロピルアミノ) メチル) 安息香酸 塩酸塩 (実施例 193)、
- c i s - 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 194)、
- 15 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - (4 - オキソシクロヘキシル) ベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 195)、
- t r a n s - 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 196)、
- 20 4 - ((N - (4 - (3 - (4 - シクロヘキシルベンジルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 197)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - (2 - メトキシアセチル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 198)、
- 25 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ)

メチル) 安息香酸 (実施例 199)、

4 - ((N - (4 - (3 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸ナトリウム (実施例 200)、

- 5 4 - ((N - (4 - (3 - (N - アセチル - N - (4 - シクロヘキシルベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 201)、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メタンスルホニルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル)

- 10 安息香酸 (実施例 202)、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 203)、

- 15 3 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 204)、

c i s - 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 205)、

- 20 t r a n s - 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (3 - ヒドロキシシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 206)、

4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - (3 - オキソシクロヘキシル) ベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 207)、

- 25 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4, 4 - ジクロロシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ)

- メチル) 安息香酸 (実施例 208)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 209)、
- 5 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) ベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 210)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 211)、
- 10 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロペンチルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 212)、
- trans* - 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - フェニルシクロヘキシルメチル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 213)、
- 15 *cis* - 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - フェニルシクロヘキシルメチル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 214)、
- 20 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 215)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (4, 4 - ジメチルシクロヘキシル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸ナトリウム (実施例 216)、
- 25 4 - ((N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (6 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安

息香酸（実施例 2 1 7）、

4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - (4 - メチルシクロヘキシル) ベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 1 8）、

- 5 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (2 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 1 9）、

4 - ((N - (4 - (6 - ベンジルオキシ - 2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - チアゾリル) - N - シクロヘキシルメチルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 0）、

- 10 4 - ((N - シクロヘキシルメチル - N - (4 - (6 - フェネチルオキシ - 2 - ベンゾオキサゾリル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 1）、

4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - フェニルプロピル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2

- 15 2）、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (2 - (2 - インダニル) エチル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 3）、

- 20 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 4）、

4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 5）、

- 25 4 - ((N - (4 - (6 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) - 3 - ピリジル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 2 6）、

- 4 - ((N - (2' - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) - 4' - メチル - 4, 5' - ビチアゾリル - 2 - イル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 2 7)、
- 5 4 - ((N - (4 - (2 - クロロ - 6 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) - 4 - ピリジル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 2 8)、
- 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 2 9)、
- 10 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - (1 - プロピルブチル) ベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 0)、
- 15 4 - ((N - (4 - (2 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 1)、
- 4 - ((N - (4 - (5 - クロロ - 6 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) - 3 - ピリジル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 2)、
- 20 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - tert - ブチルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 3)、
- 4 - ((N - メチル - N - (4 - (4 - (N - メチル - N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) アミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) アミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 4)、
- 25 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (2 - (4 - tert - ブチルフェニル) エチル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 (実施例 2 3 5)、

- 4 - ((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(2-(4-トリフル  
オロメチルフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)  
メチル)安息香酸(実施例236)、
- 4 - ((N-(4-(4-(N-(2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル)  
5 -N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチ  
ル)安息香酸(実施例237)、
- 4 - ((N-メチル-N-(4-(4-(N-メチル-N-(2-(4-モルホリ  
ノフェニル)エチル)アミノ)フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)  
安息香酸(実施例238)、
- 10 4 - ((N-メチル-N-(4-(4-(4-フェニル-1-ピペラジニルメチル)  
フェニル)-2-チアゾリル)アミノ)メチル)安息香酸(実施例239)、
- 4 - ((N-(4-(4-(4-ベンジル-1-ピペラジニルメチル)フェニル)  
-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸(実施例240)、
- 4 - ((N-(4-(4-(N-(4-(1-エチルプロピル)ベンジル)-N-  
15 メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安  
息香酸(実施例241)、
- 4 - ((N-(4-(3-クロロ-4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-  
N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)  
安息香酸(実施例242)、
- 20 4 - (4-(2-(N-(4-カルボキシベンジル)-N-メチルアミノ)-4  
-チアゾリル)ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル(実施例24  
3)、
- 4 - ((N-(4-(4-(N-(4-tert-ブチルベンジル)-N-メチル  
アミノ)-3-クロロフェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチ  
25 ル)安息香酸(実施例244)、
- 4 - ((N-(4-(4-(N-(4-イソブチルスルファニルベンジル)-N-  
メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安

息香酸（実施例 2 4 5）、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 リジン塩（実施例 2 4 6）、

5 4 - ((4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリルアミノ) メチル) 安息香酸（実施例 2 4 7）、

4 - ((N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 3 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 1 - イル（実施例 2 4 8）、

10 4 - ((N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸エチル（実施例 2 4 9）、  
4 - ((N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 1 - アセトキシエチル（実施例 2 5 0）、

15 4 - ((N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 メタンスルホン酸塩（実施例 2 5 1）、

4 - ((N - (4 - (4 - (4 - シクロヘキシルベンジルオキシ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 塩酸塩（実施例 2 5 2）、

20 4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸カリウム（実施例 2 5 3）、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 塩

25 酸塩（実施例 2 5 4）、

4 - ((N - (4 - (4 - (N - (4 - シクロヘキシルベンジル) - N - メチルアミノ) フェニル) - 2 - チアゾリル) - N - メチルアミノ) メチル) 安息香酸 メ



タンスルホン酸塩（実施例 255）、

4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩（実施例 256）、

5 4-((N-(4-(4-(N-(4-シクロヘキシルベンジル)-N-メチルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 硫酸塩（実施例 257）、

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 塩酸塩（実施例 258）、

10 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 メタンスルホン酸塩（実施例 259）、

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 トリス(ヒドロキシメチル)ア

15 ミノメタン塩（実施例 260）、

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 N-メチル-D-グルカミン塩（実施例 261）、

20 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 硫酸塩（実施例 262）、

4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸ナトリウム（実施例 263）、

25 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 1/2 硫酸塩（実施例 264）、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 ヒスチジン塩（実施例

265)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸 リジン塩(実施例266)、

5 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸tert-ブトキシカルボニルメチル(実施例267)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル(実施例268)、

10 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸1-エトキシカルボニルオキシエチル(実施例269)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸アセトキシメチル(実施

15 例270)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル(実施例271)、

20 4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル(実施例272)、

4-((N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルオキシ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)メチル)安息香酸5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イルメチル(実施例273)、

25 4-(N-(4-(4-(4-シクロヘキシルベンジルアミノ)フェニル)-2-チアゾリル)-N-メチルアミノ)安息香酸 リジン塩(実施例274)。

各実施例の化合物の構造式及び物性値を表1乃至67に示す。

表1

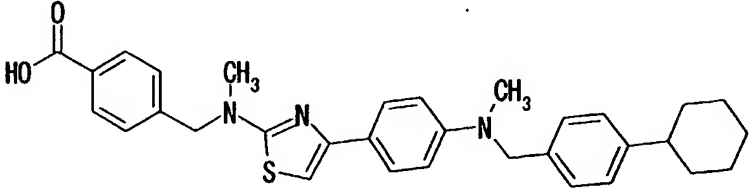
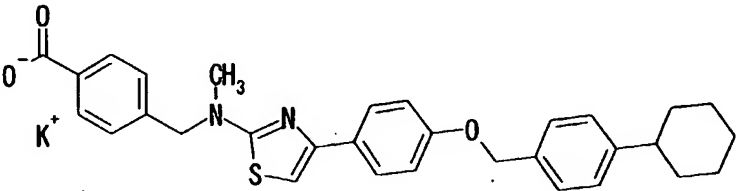
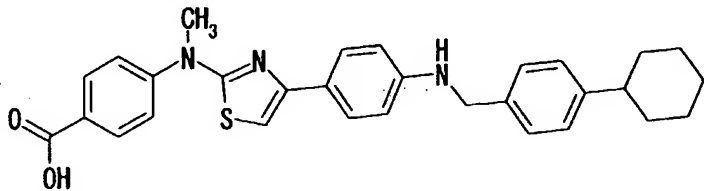
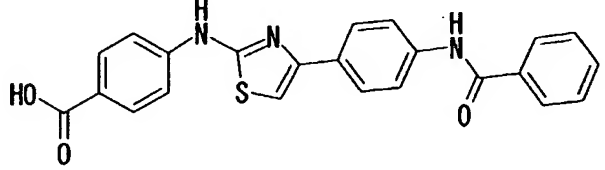
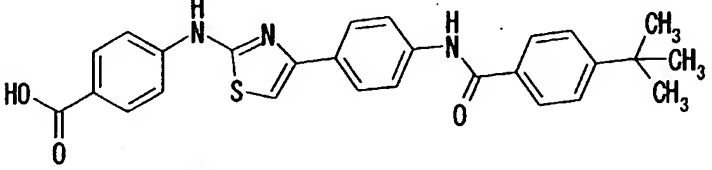
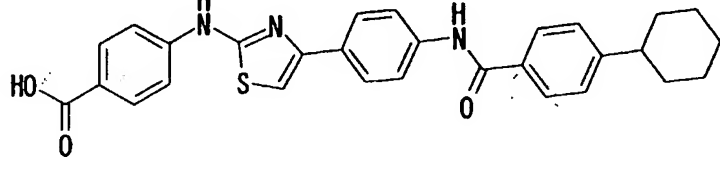
実施例	構造式	融点(°C)
1		180-181
2		288-291 (分解)
3		252-253
4		250 (分解)
5		250 (分解)
6		250 (分解)

表2

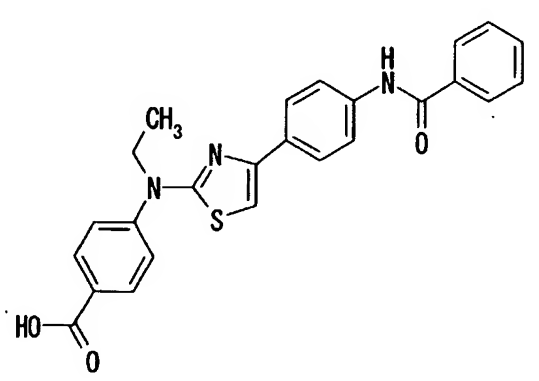
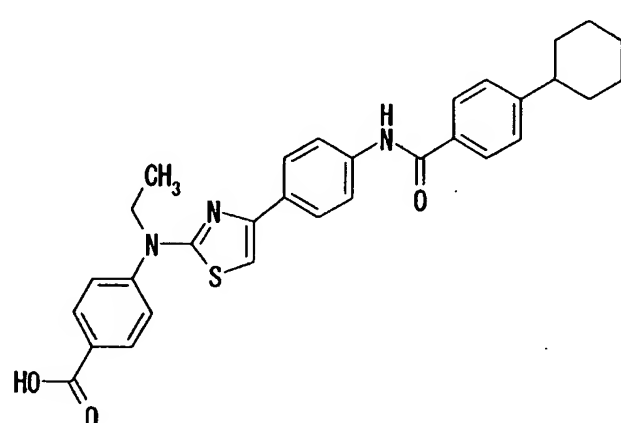
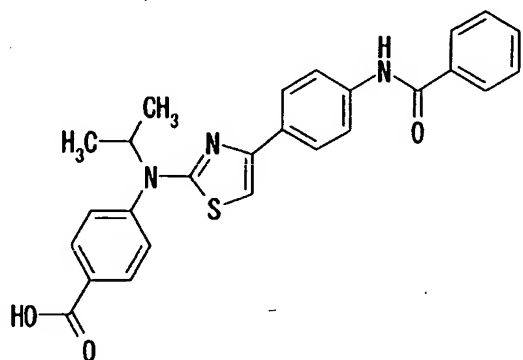
実施例	構造式	融点(°C)
7		250 (分解)
8		250 (分解)
9		234-236

表3

実施例	構造式	融点(°C)
10	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1)C(=O)O)c2nc(c3ccc(cc3)NC(=O)c4ccc(cc4)C5CCCCC5)s2</chem>	230 (分解)
11	 <chem>CN(Cc1ccc(cc1)C(=O)O)c2nc(c3ccc(cc3)NC(=O)C4CCCCC4)s2</chem>	250 (分解)
12	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1)C(=O)O)c2nc(c3ccc(cc3)NC(=O)C4CCCCC4)s2</chem>	230 (分解)

表4

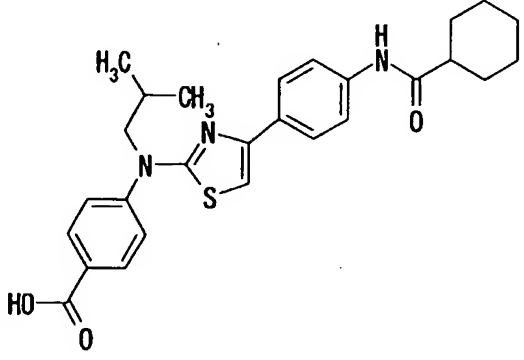
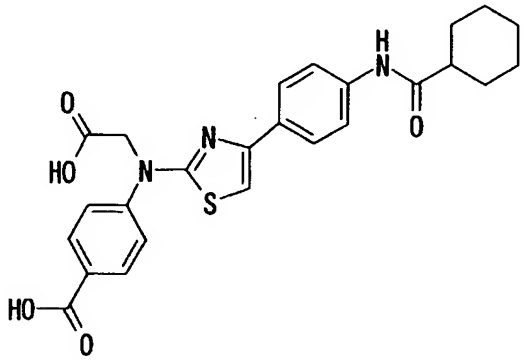
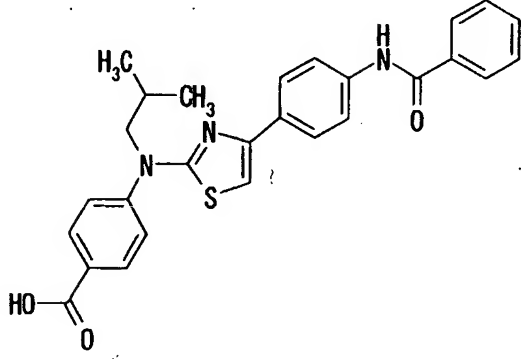
実施例	構造式	融点(°C)
13	 <chem>CC(C)CN(C1=CC=C(C(=O)O)C=C1)c2nc(C3=CC=C(NC(=O)C4CCCCC4)C=C3)s2</chem>	231-232
14	 <chem>O=C(O)C(=O)N(C1=CC=C(C(=O)O)C=C1)c2nc(C3=CC=C(NC(=O)C4CCCCC4)C=C3)s2</chem>	210 (分解)
15	 <chem>CC(C)CN(C1=CC=C(C(=O)O)C=C1)c2nc(C3=CC=C(NC(=O)C4=CC=CC=C4)C=C3)s2</chem>	234-235

表5

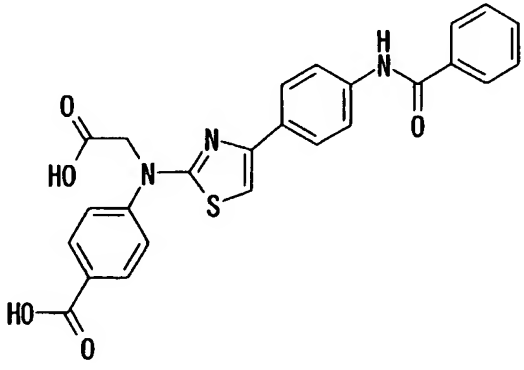
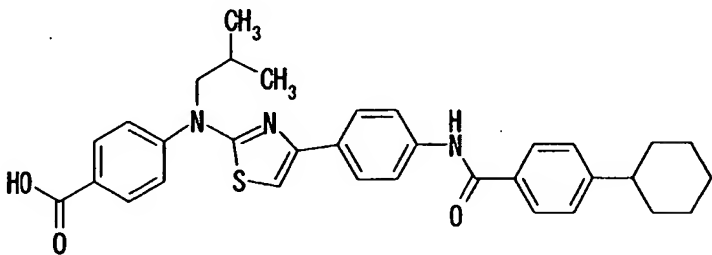
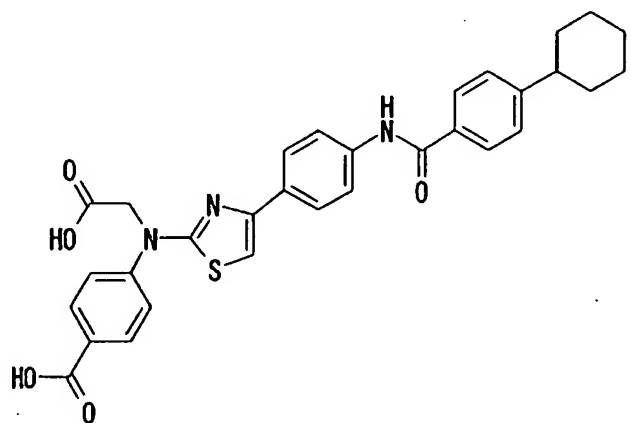
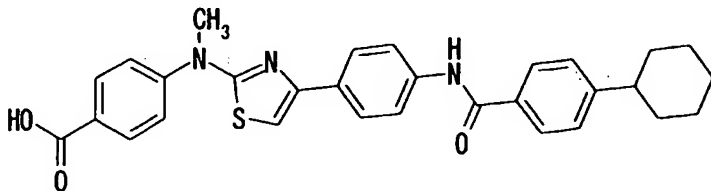
実施例	構造式	融点(°C)
16		210 (分解)
17		230 (分解)
18		230 (分解)
19		250 (分解)

表6

実施例	構造式	融点(°C)
20		250 (分解)
21		250 (分解)
22		250 (分解)
23		239-247



表7

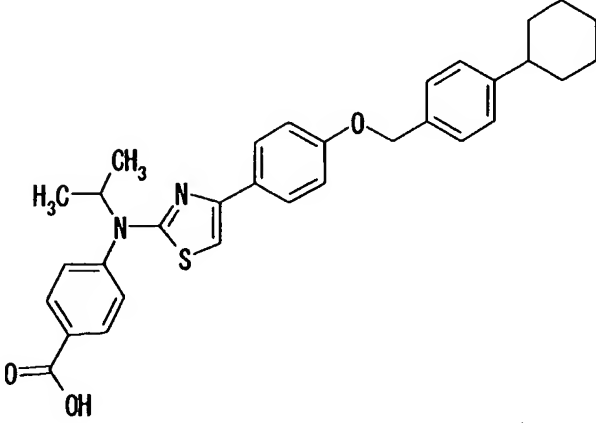
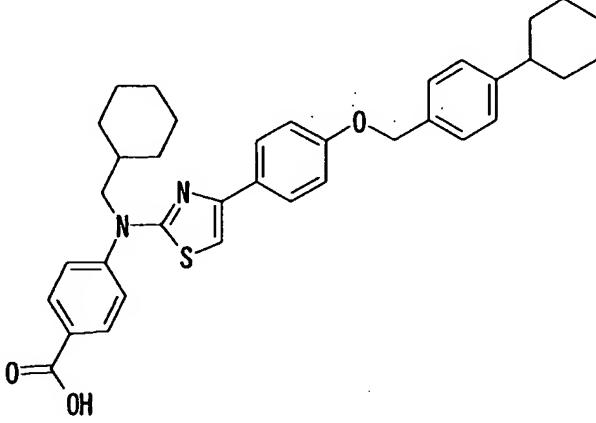
実施例	構造式	融点(°C)
24	 <chem>CC(C)(N(c1ccc(cc1)C(=O)O)c2nc(c3ccc(cc3)Oc4ccc(cc4)C5CCCCC5)s2)c6ccc(cc6)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9CCCCC9</chem>	238-240
25	 <chem>CC1(CCC1N(c2ccc(cc2)C(=O)O)c3nc(c4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)C6CCCCC6)s3)c7ccc(cc7)C8=CC=CC=C8C9CCCCC9</chem>	230 (分解)

表8

実施例	構造式	融点(°C)
26	 <chem>OC(=O)CCCN(c1ccc(cc1)C(=O)O)c2sc(Cc3ccc(cc3)OCc4ccc(cc4)C5CCCCC5)nc2</chem>	230 (分解)
27	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)Nc2sc(Cc3ccc(cc3)NC(=O)c4ccc(cc4)C5CCCCC5)nc2</chem>	230 (分解)
28	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1)C(=O)O)c2sc(Cc3ccc(cc3)NC(=O)c4ccc(cc4)C5CCCCC5)nc2</chem>	230 (分解)

表9

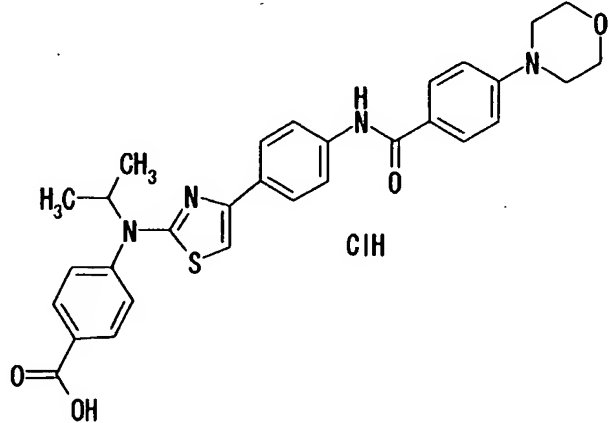
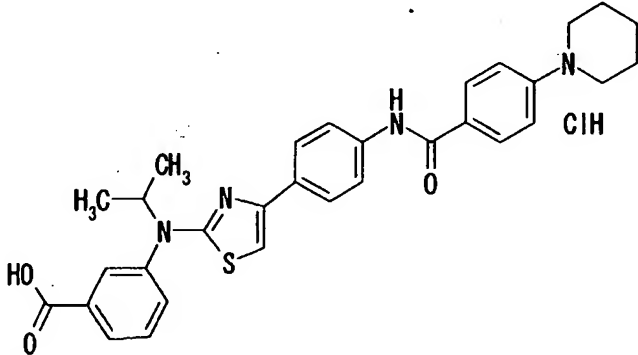
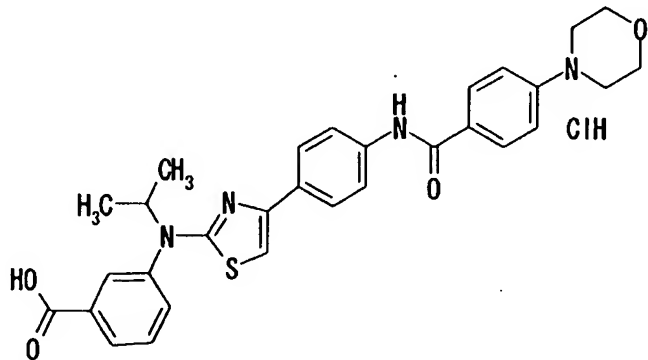
実施例	構造式	融点(°C)
29	 ClH	230 (分解)
30	 ClH	220 (分解)
31	 ClH	230 (分解)



表11

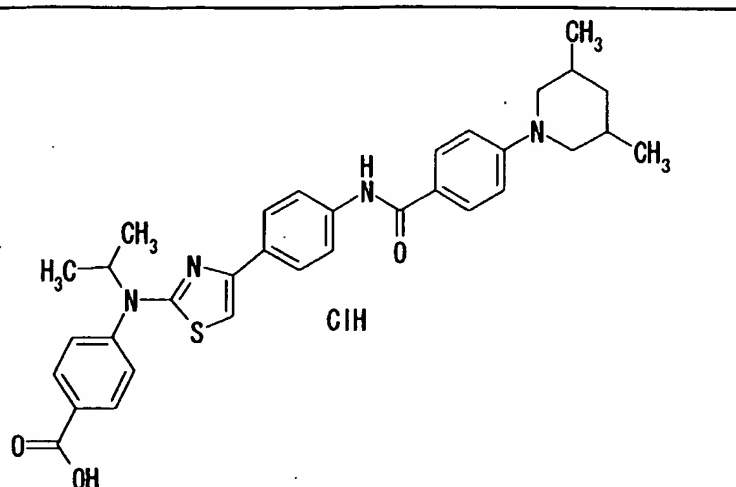
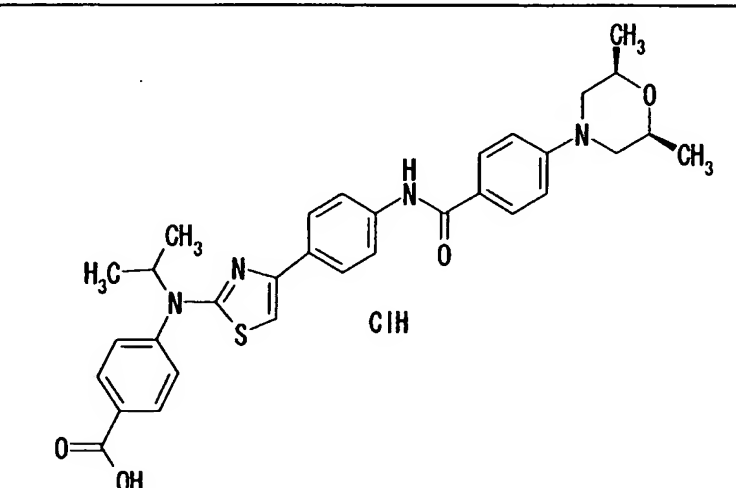
実施例	構造式	融点(°C)
35	 ClH	152-160
36	 ClH	230 (分解)

表12

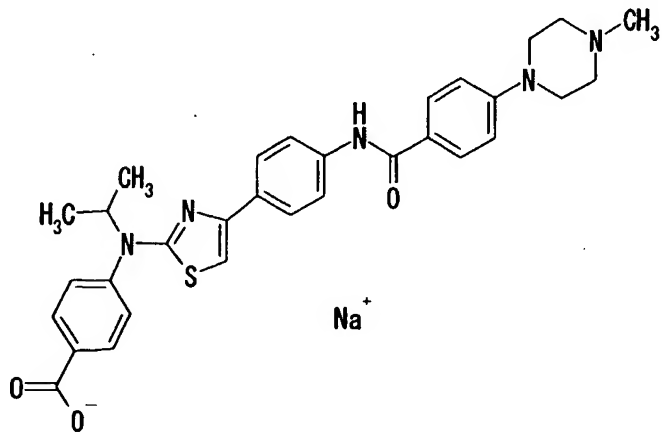
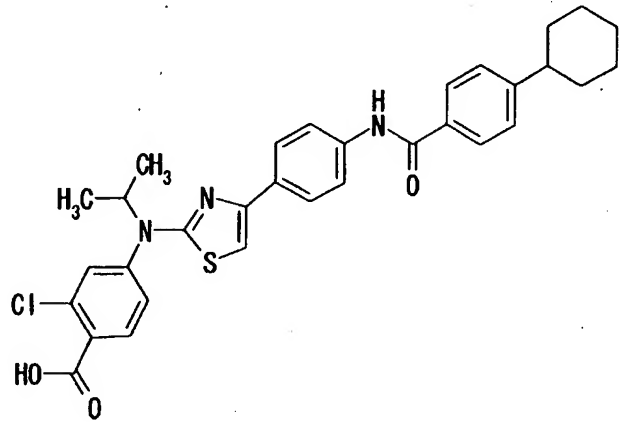
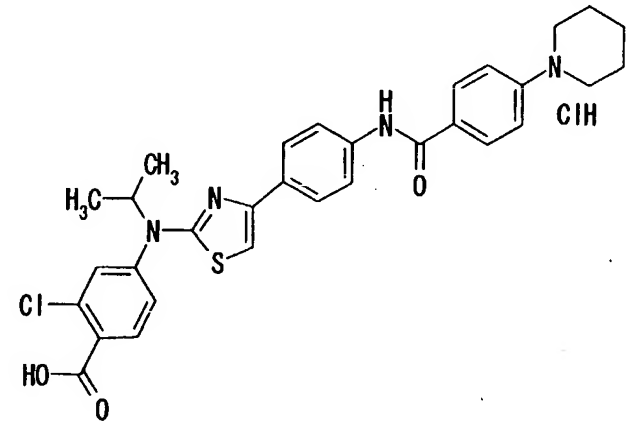
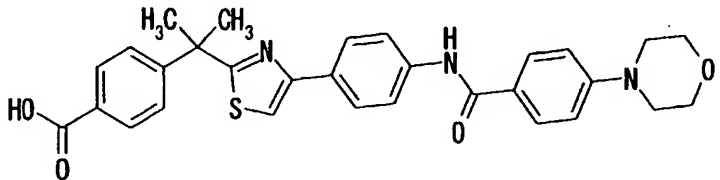
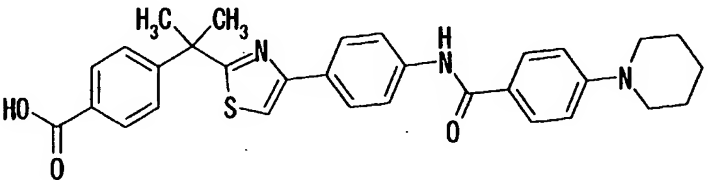
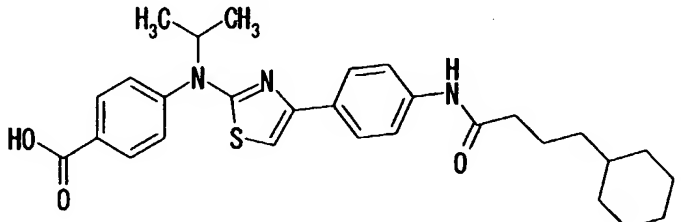
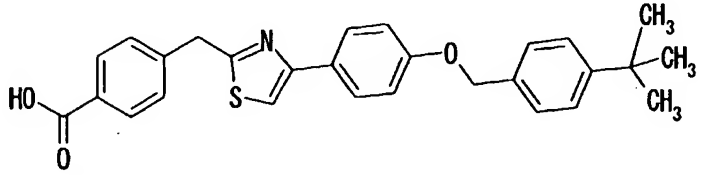
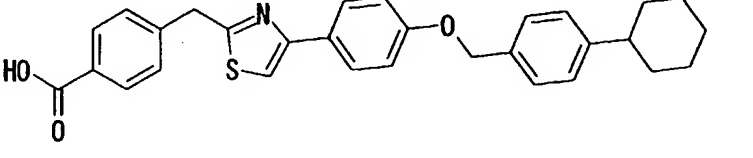
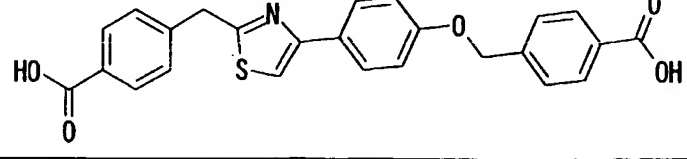
実施例	構造式	融点(°C)
37	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1)C(=O)[O-])[n2]c3ccc(cc3N(C)C)cc2.[Na+]</chem>	230 (分解)
38	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1C(=O)O)c(Cl)c1)nc2ccc(cc2N3CCCCC3)cc1</chem>	220 (分解)
39	 <chem>CC(C)N(c1ccc(cc1C(=O)O)c(Cl)c1)nc2ccc(cc2N3CCCCC3)cc1.Cl</chem>	220 (分解)

表13

実施例	構造式	融点(°C)
40		220 (分解)
41		220 (分解)
42		219-221
43		262-264

表14

実施例	構造式	融点(°C)
44		290 (分解)
45		268-271
46		230 (分解)
47		223-228
48		235-238
49		270 (分解)



**表15**

実施例	構造式	融点(°C)
50		225 (分解)
51		240 (分解)
52		153~157
53		220 (分解)
54		250 (分解)

表16

実施例	構造式	融点(°C)
55		アモルファス
56		192-194
57		237-240
58		アモルファス
59		アモルファス

表17

実施例	構造式	融点(°C)
60		アモルファス
61		250 (分解)
62		234 (分解)
63		250 (分解)
64		250 (分解)

表18

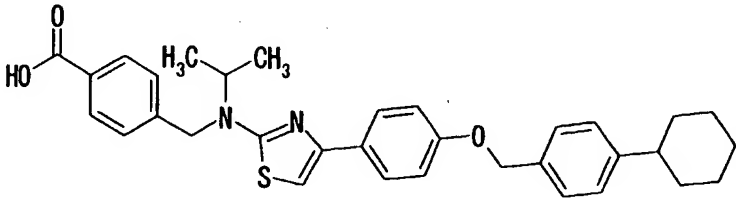
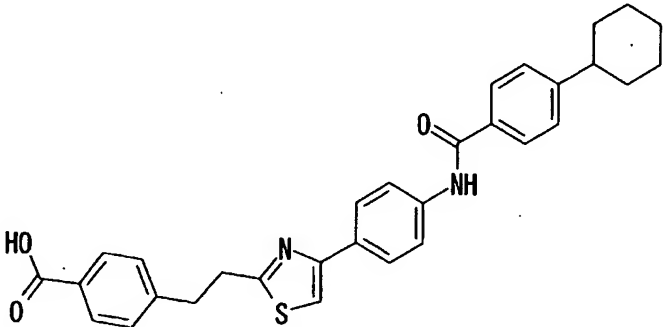
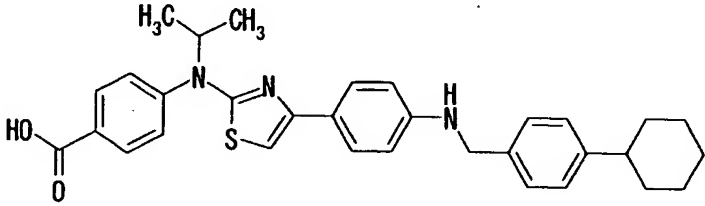
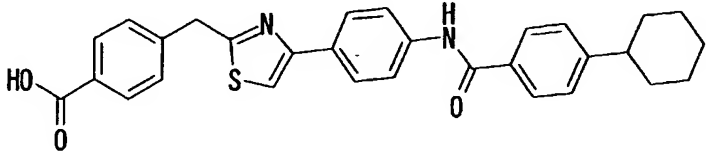
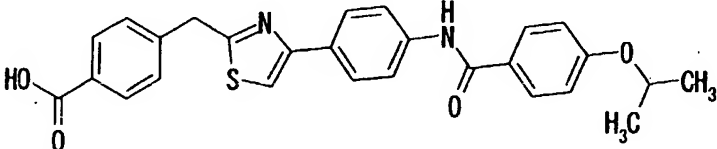
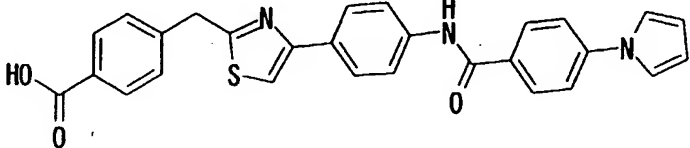
実施例	構造式	融点(°C)
65		233-234
66		アモルファス
67		アモルファス
68		230 (分解)
69		230 (分解)
70		220 (分解)

表19

実施例	構造式	融点(°C)
71		259-261
72		230 (分解)
73		230 (分解)
74		230 (分解)
75		アモル ファス

表20

実施例	構造式	融点(°C)
76		アモル ファス
77		180-181
78		215-216
79		238-239
80		221-222
81		アモル ファス

表21

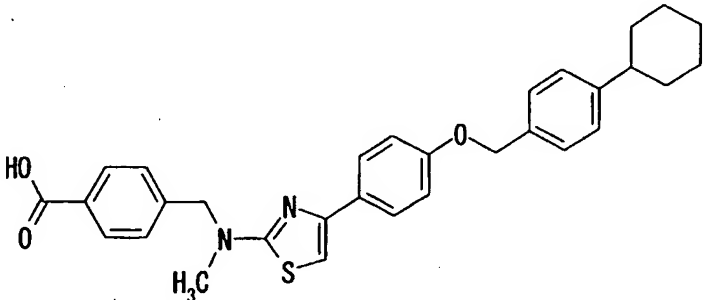
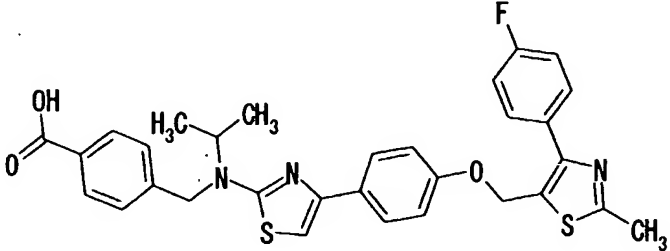
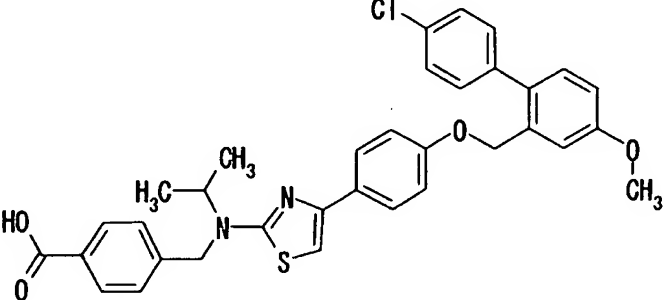
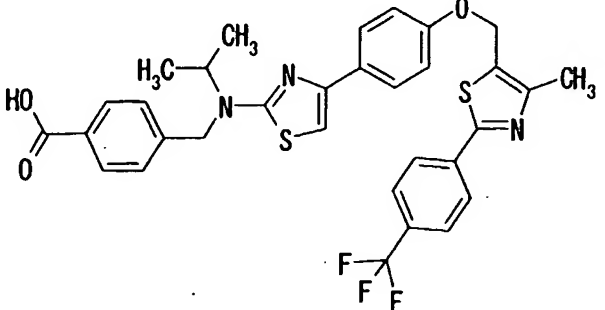
実施例	構造式	融点(°C)
82		アモルファス
83		アモルファス
84		アモルファス
85		アモルファス

表22

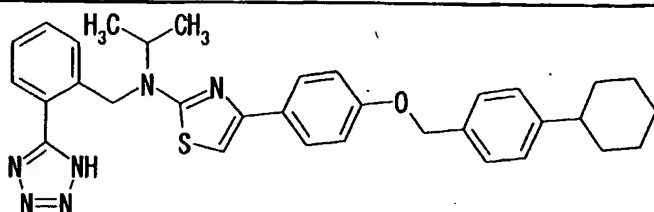
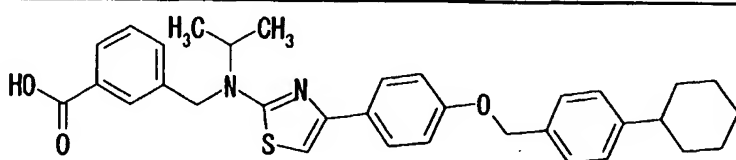
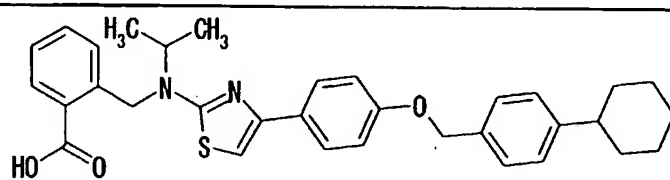
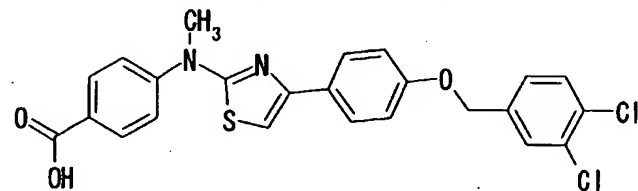
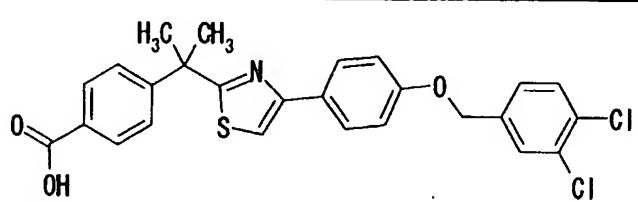
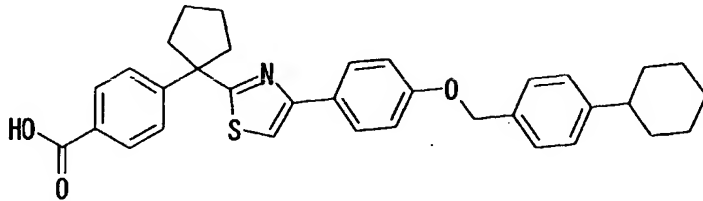
実施例	構造式	融点(°C)
86		アモル ファス
87		196-197
88		259-261
89		230 (分解)
90		170-172
91		248-251



表23

実施例	構造式	融点(°C)
92		230 (分解)
93		168-171
94		230 (分解)
95		230 (分解)
96		236-238
97		230 (分解)

表24

実施例	構造式	融点(°C)
98		230 (分解)
99		175-178
100		222-224
101		230 (分解)
102		240



表26

実施例	構造式	融点(°C)
108		アモル ファス
109		144-146
110		アモル ファス
111		アモル ファス
112		アモル ファス

表27

実施例	構造式	融点(°C)
113		アモル ファス
114		アモル ファス
115		184 (分解)
116		アモル ファス
117		120 (分解)

表28

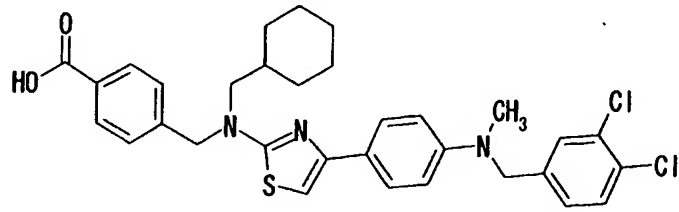
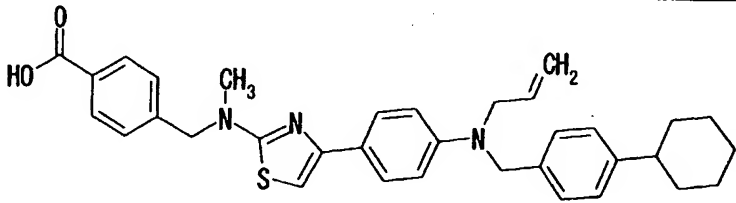
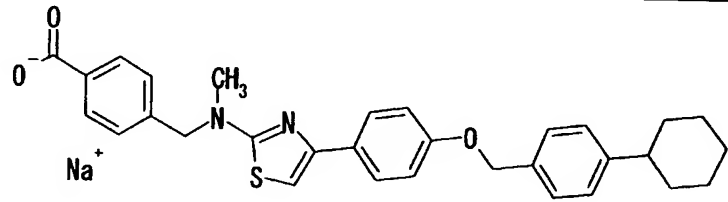
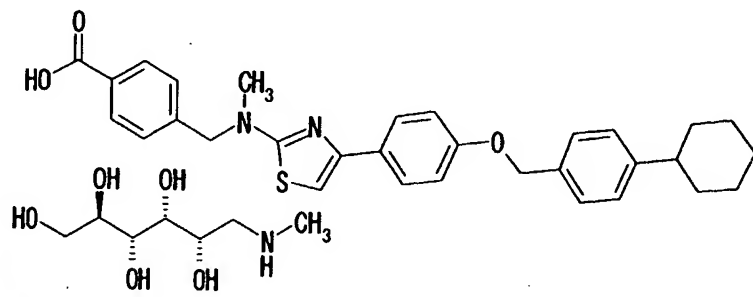
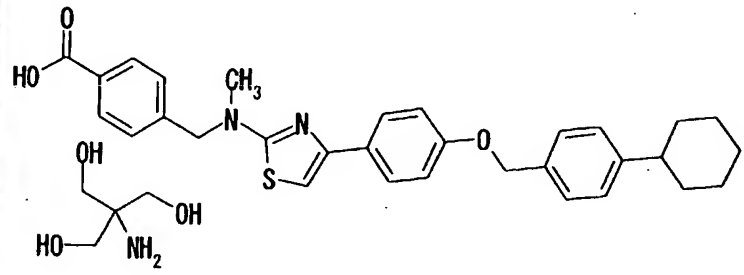
実施例	構造式	融点(°C)
118		125-127
119		139-141
120		250 (分解)
121		170-174
122		186-189

表29

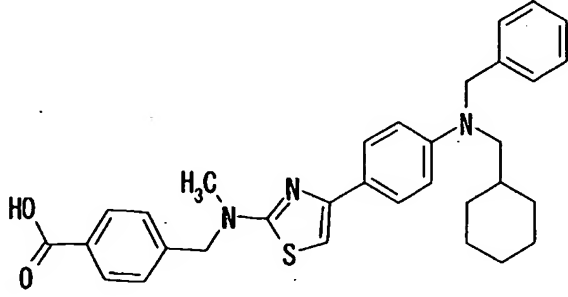
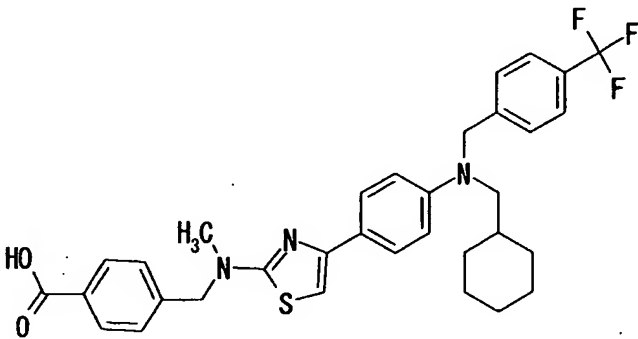
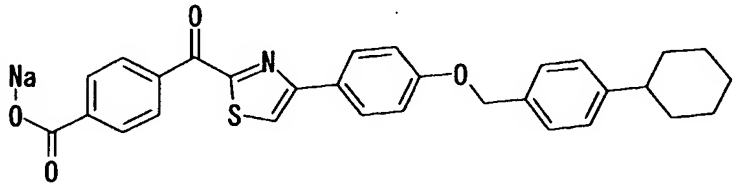
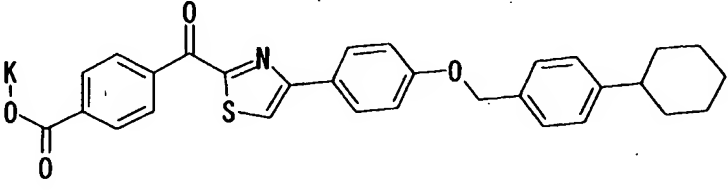
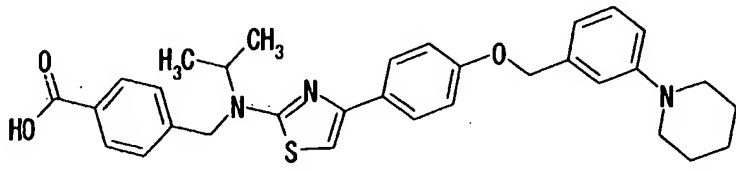
実施例	構造式	融点(°C)
123		アモルファス
124		アモルファス
125		270 (分解)
126		270 (分解)
127	 <p>2HCl</p>	135-140

表30

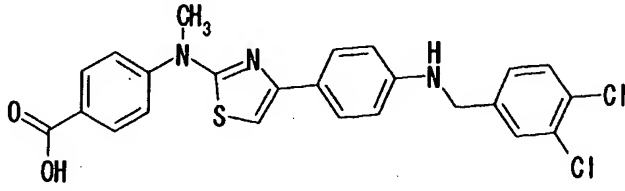
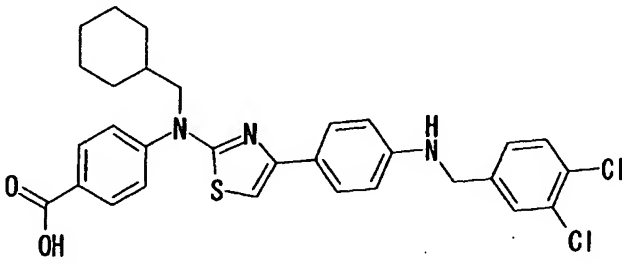
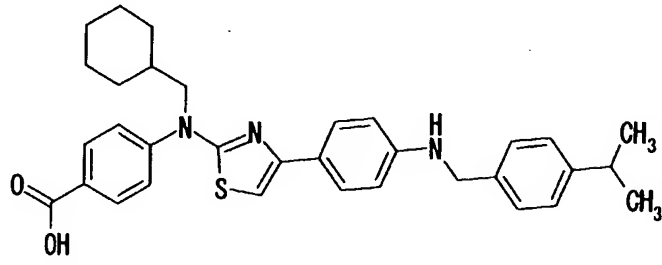
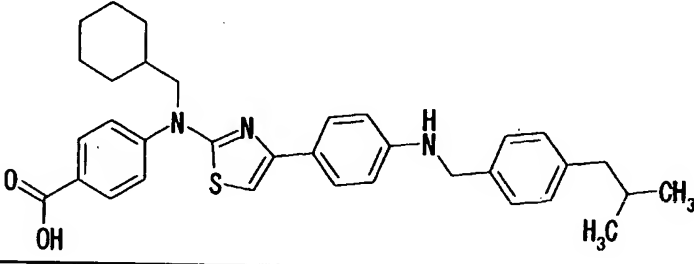
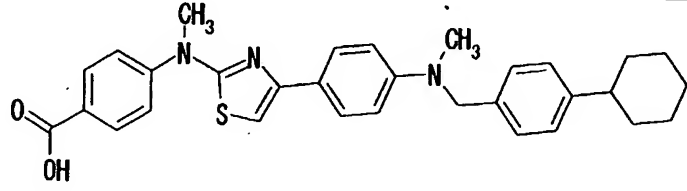
実施例	構造式	融点(°C)
128		223-225
129		187-189
130		200-202
131		167-169
132		185-189



表31

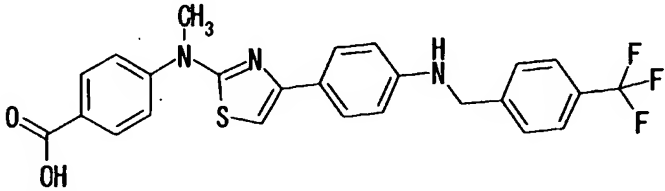
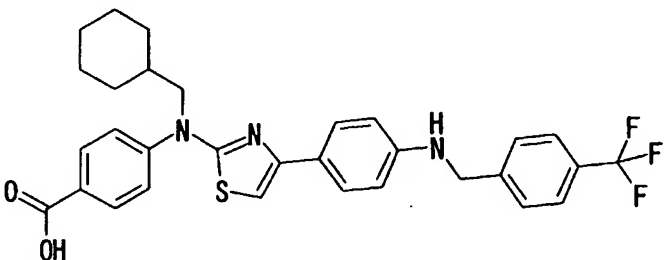
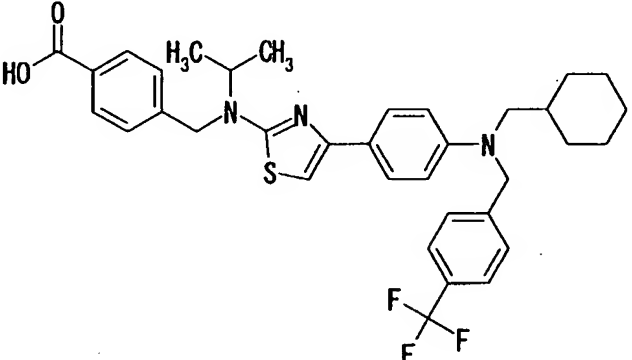
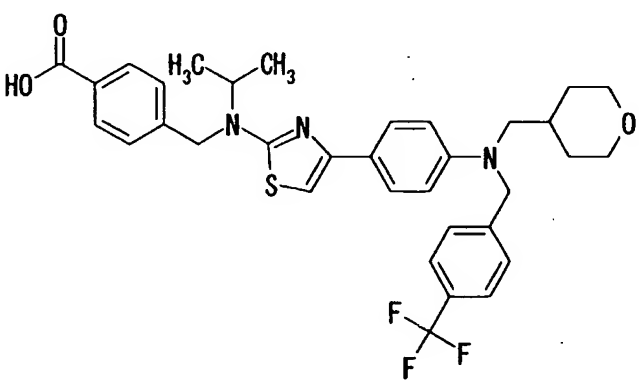
実施例	構造式	融点(°C)
133		230 (分解)
134		199-203
135		アモル ファス
136		アモル ファス

表32

実施例	構造式	融点(°C)
137		218-220
138		235-236
139		250 (分解)
140		179-180

表33

実施例	構造式	融点(°C)
141		189-190
142		195-197
143		アモルフ ファス
144		アモルフ ファス

表34

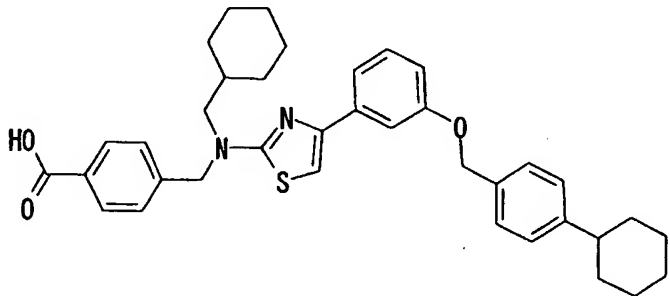
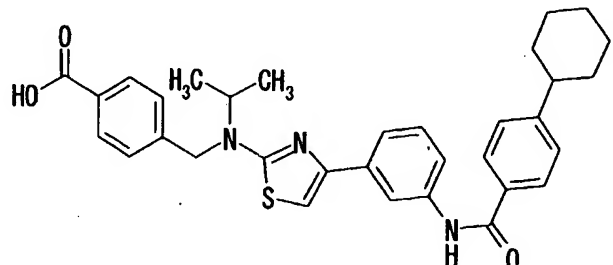
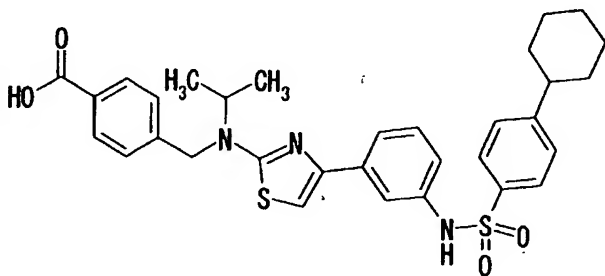
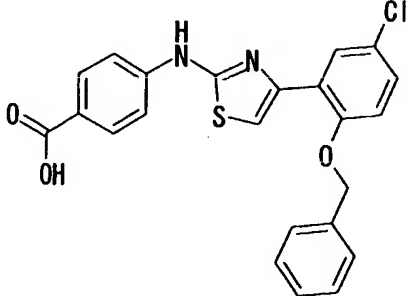
実施例	構造式	融点(°C)
145		アモルファス
146		228-230
147		アモルファス
148		208-211

表35

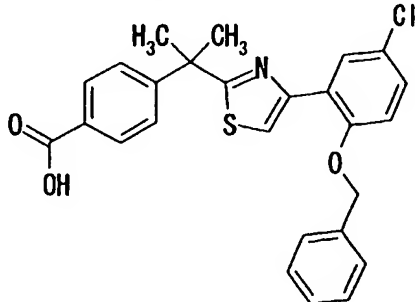
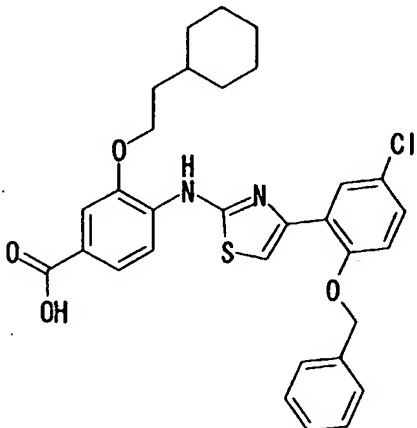
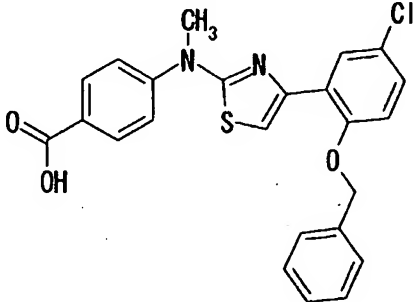
実施例	構造式	融点(°C)
149		152-154
150		230 (分解)
151		211-212

表36

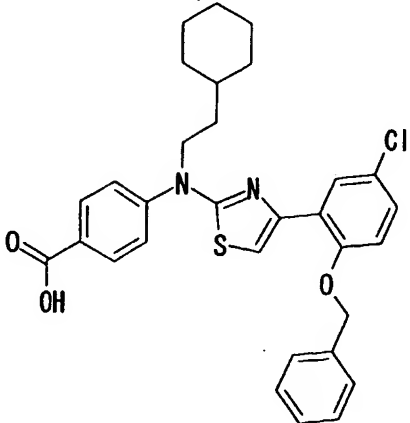
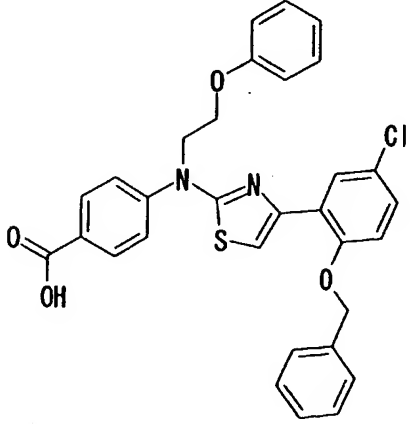
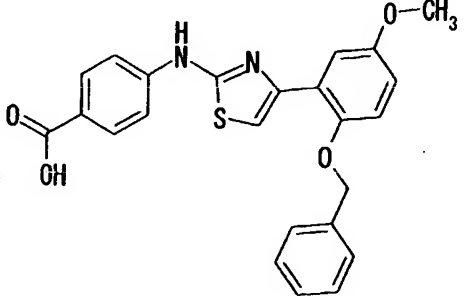
実施例	構造式	融点(°C)
152		160-163
153		152-155
154		184-185

表37

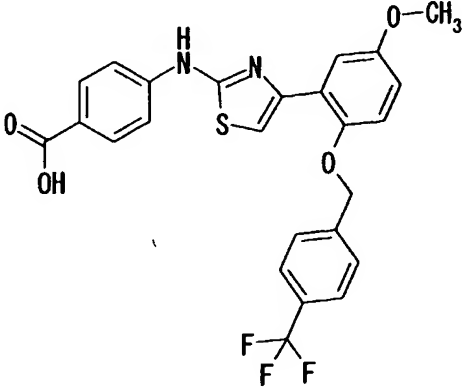
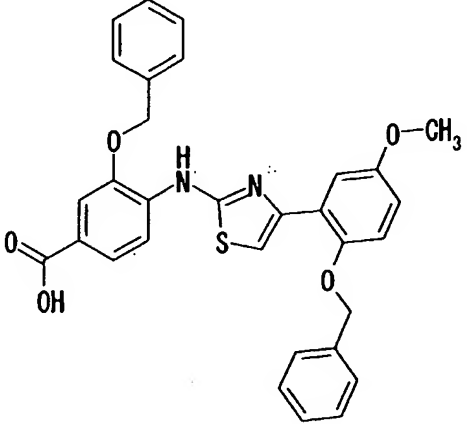
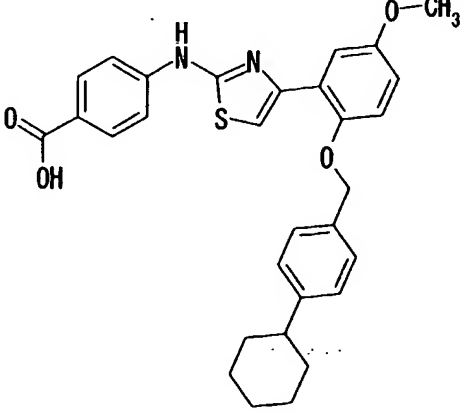
実施例	構造式	融点(°C)
155		218-219
156		218-221
157		230-234

表38

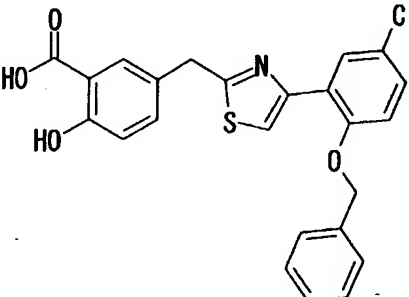
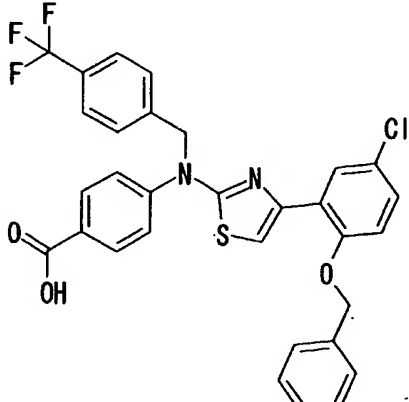
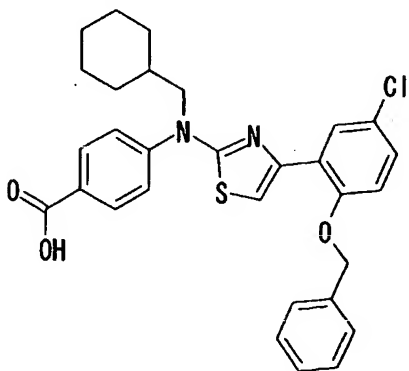
実施例	構造式	融点(°C)
158		212-213
159		194-196
160		184-185



表39

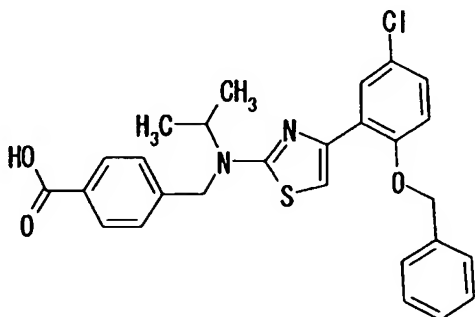
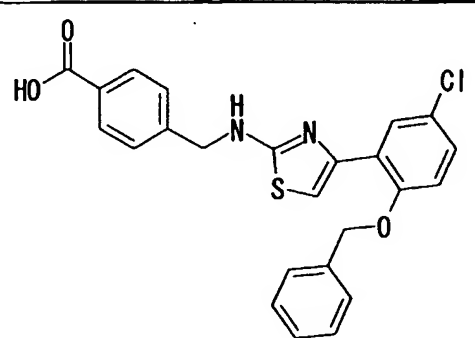
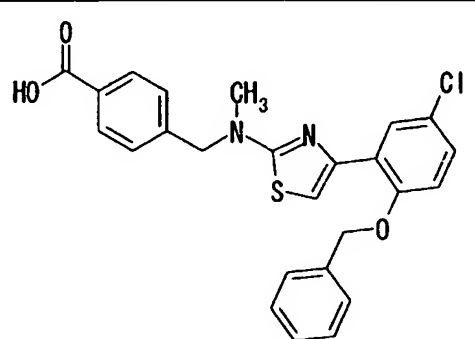
実施例	構造式	融点(°C)
161		アモル ファス
162		210-211
163		169-171

表40

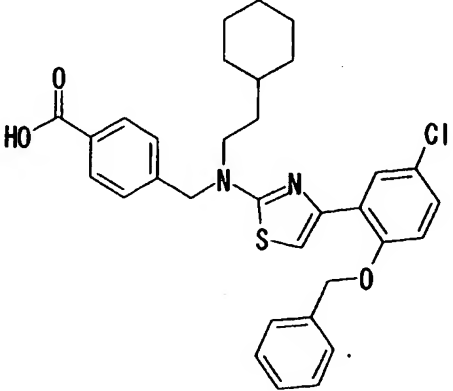
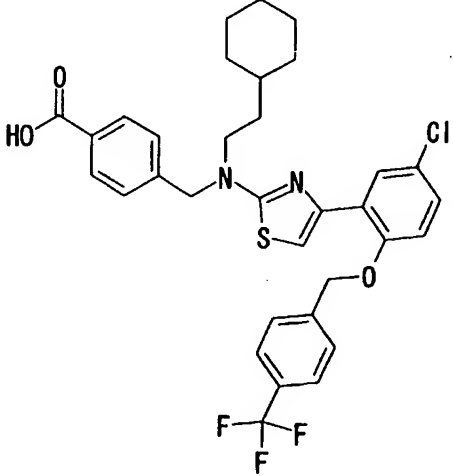
実施例	構造式	融点(°C)
164	 <chem>Clc1ccc(cc1Oc2ccccc2)nc3c(s3)N(Cc4ccc(cc4)C(=O)O)CC5CCCCC5</chem>	158-160
165	 <chem>Clc1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)C(F)(F)F)nc3c(s3)N(Cc4ccc(cc4)C(=O)O)CC5CCCCC5</chem>	171-172

表41

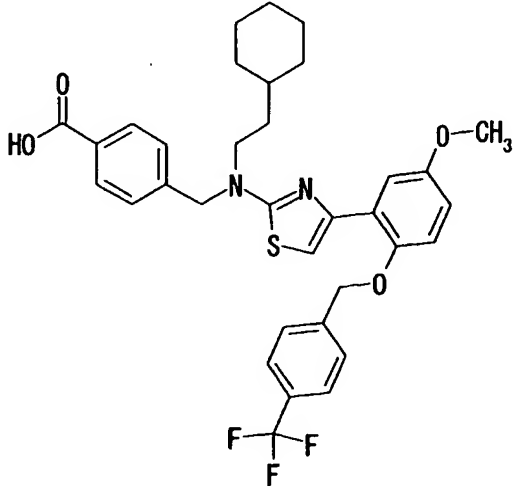
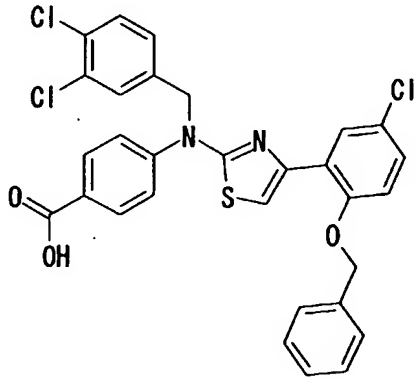
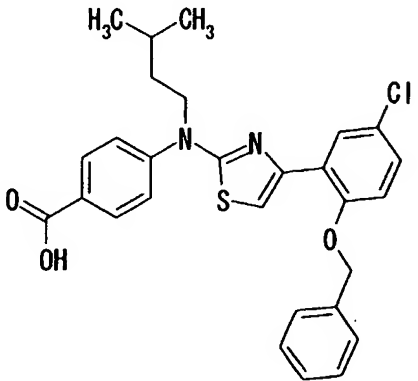
実施例	構造式	融点(°C)
166		183-184
167		196-198
168		143-149

表42

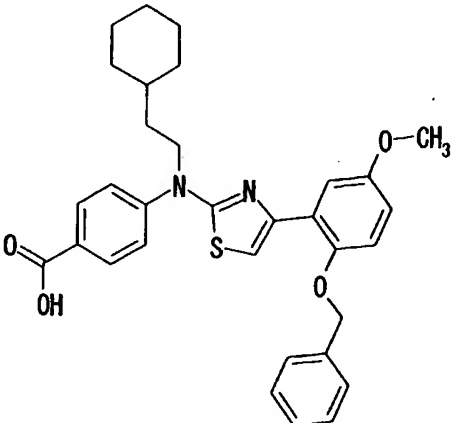
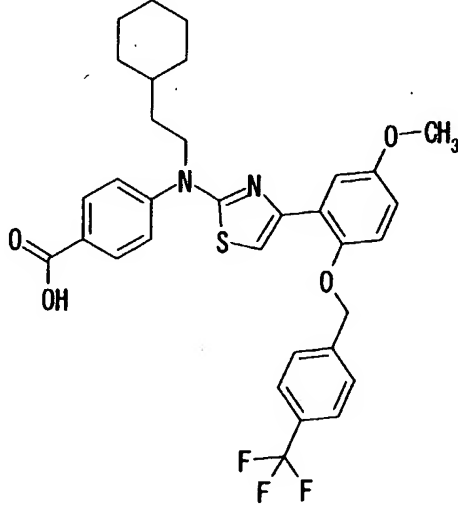
実施例	構造式	融点(°C)
169	 <chem>COc1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)Cn3cc(NC(=O)c4ccc(cc4)C(=O)O)nc3)C5=CC=CC=C5</chem>	132-137
170	 <chem>COc1ccc(cc1Oc2ccc(cc2)Cn3cc(NC(=O)c4ccc(cc4)C(=O)O)nc3)C5=CC=CC=C5C(F)(F)F</chem>	104-107

表43

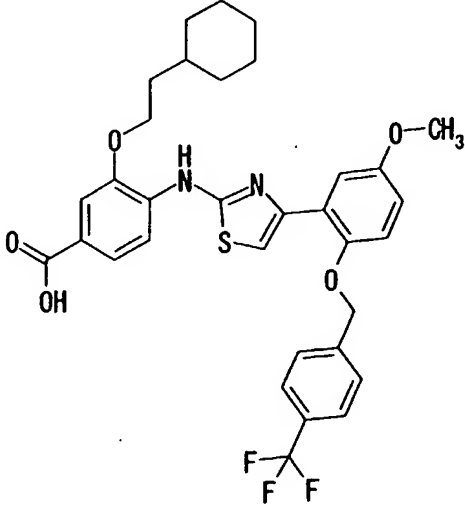
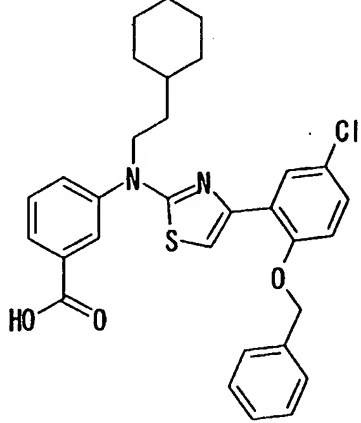
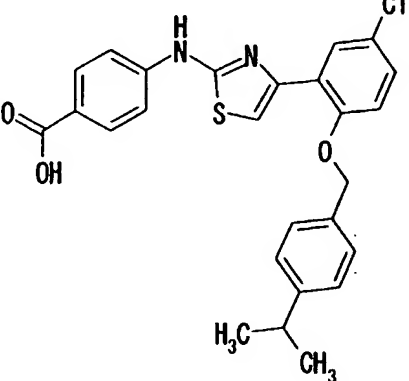
実施例	構造式	融点(°C)
171		111-114
172		170-171
173		215-218

表44

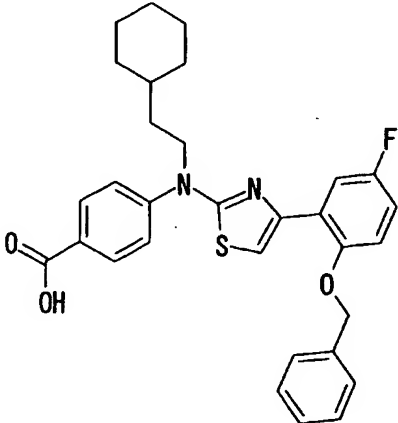
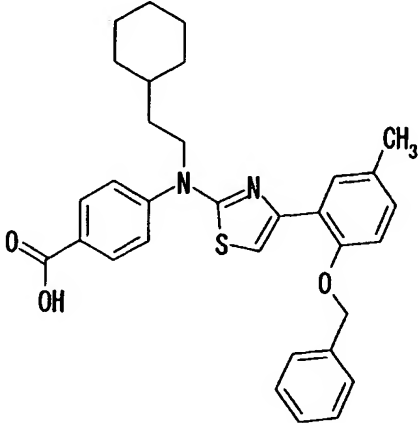
実施例	構造式	融点(°C)
174		125-130
175		148-150

表45

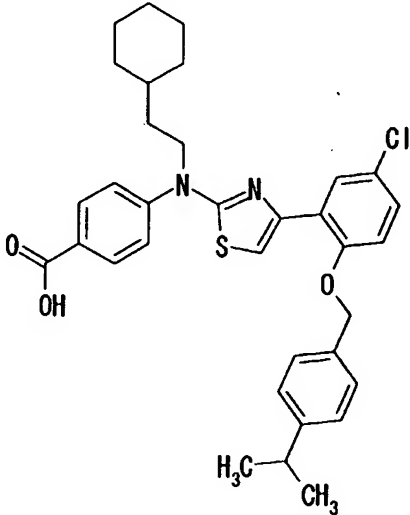
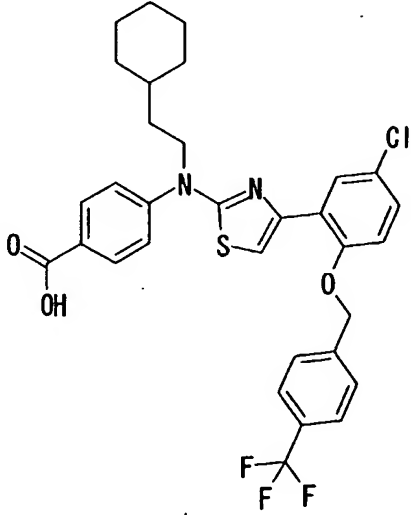
実施例	構造式	融点(°C)
176	 <chem>CC(C)c1ccc(Oc2cc(Cl)cc(c2)n3cnc(NCc4ccccc4)c3c5ccc(cc5)C(=O)O)cc1</chem>	190-192
177	 <chem>FC(F)(F)c1ccc(Oc2cc(Cl)cc(c2)n3cnc(NCc4ccccc4)c3c5ccc(cc5)C(=O)O)cc1</chem>	170-175

表46

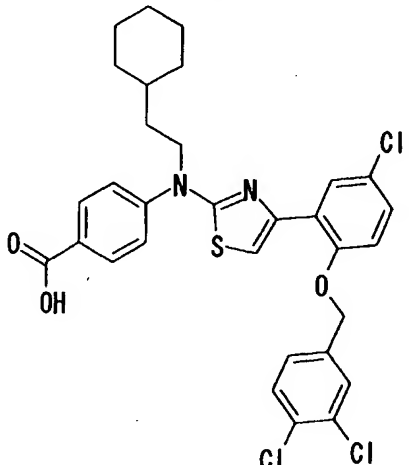
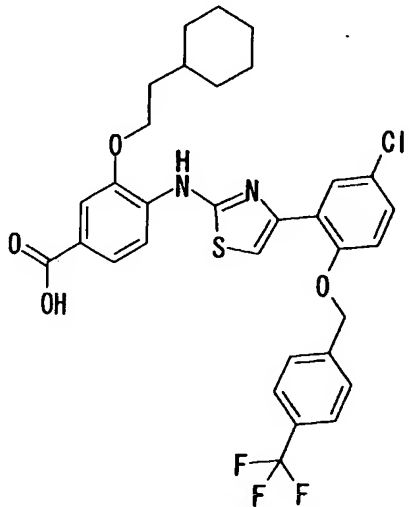
実施例	構造式	融点(°C)
178	 <chem>Clc1ccc(OCc2cc(Cl)c(Cl)cc2)c(c1)c1cnc(NCC3CCCCC3)c1C(=O)O</chem>	195-198
179	 <chem>Clc1ccc(OCc2ccc(C(F)(F)F)cc2)c(c1)c1cnc(NCOC3CCCCC3)c1C(=O)O</chem>	134-140



表47

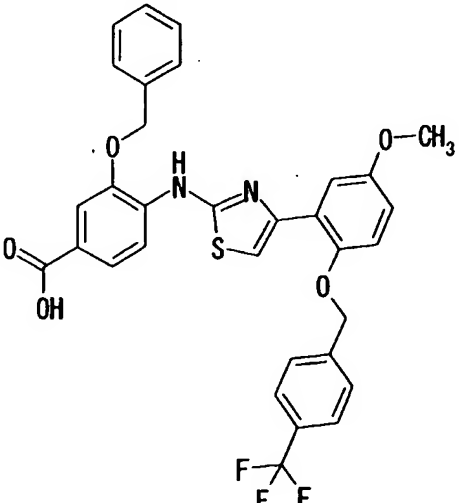
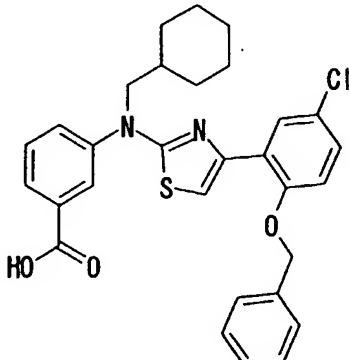
実施例	構造式	融点(°C)
180		227-230
181		98-100

表48

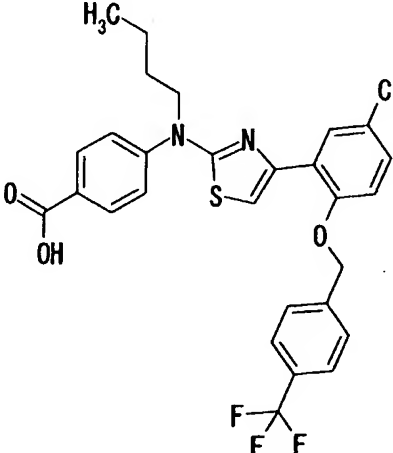
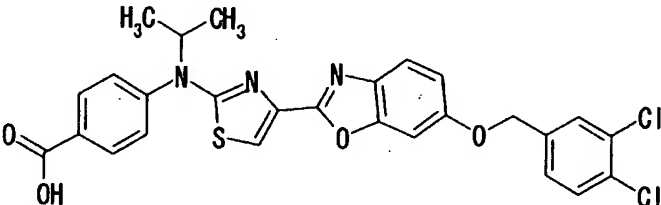
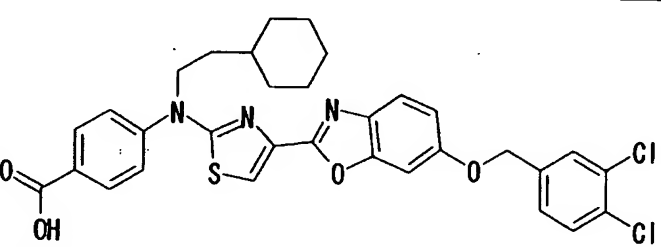
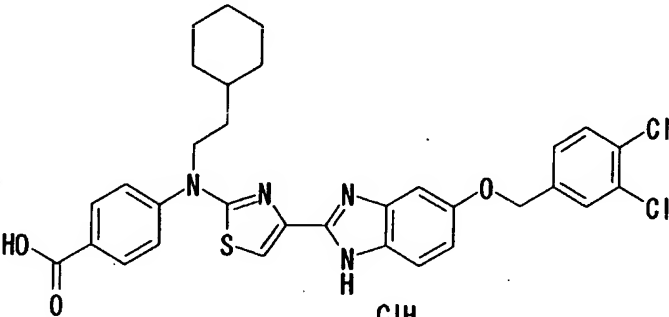
実施例	構造式	融点(°C)
182		216-218
183		230
184		195-197
185		173-176

表49

実施例	構造式	融点(°C)
186	 ClH	220
187		182-189
188		230 (分解)
189		213-214

表50

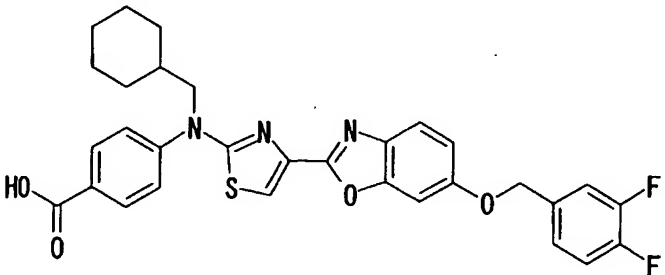
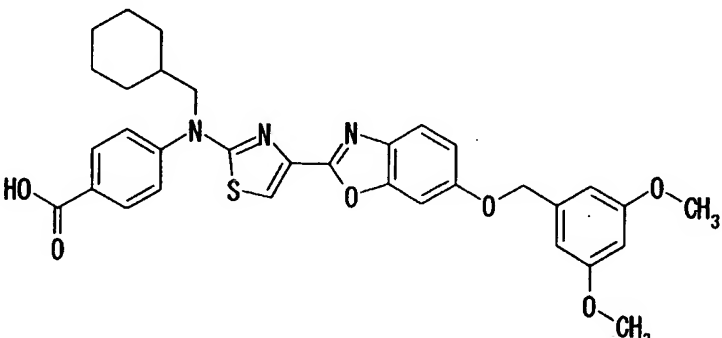
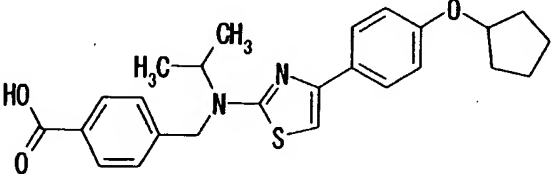
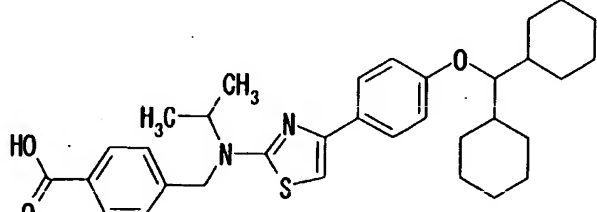
実施例	構造式	融点(°C)
190		228-230
191		160-162
192		アモル ファス
193	 <p style="text-align: center;">ClH</p>	アモル ファス

表51

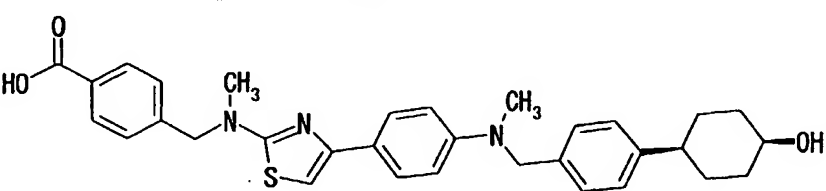
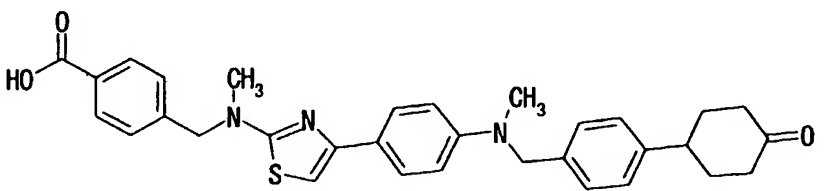
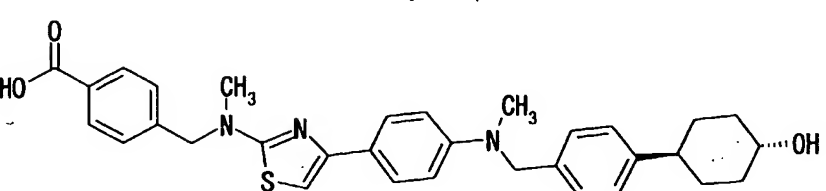
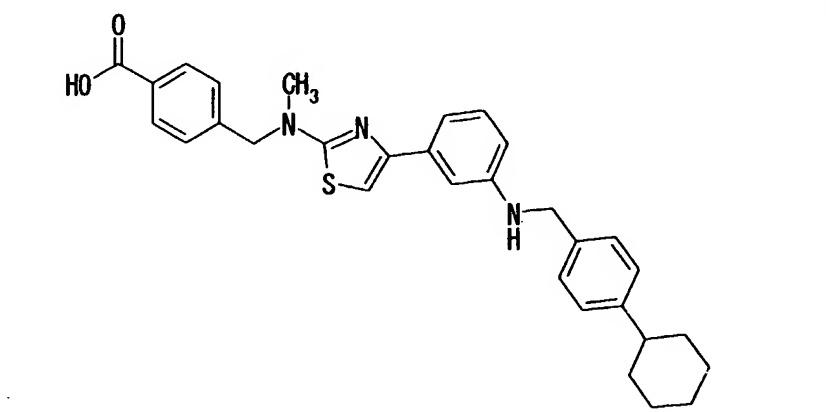
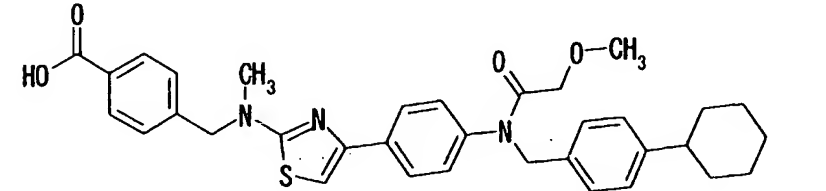
実施例	構造式	融点(°C)
194		180-181
195		アモル ファス
196		194-196
197		アモル ファス
198		アモル ファス

表52

実施例	構造式	融点(°C)
199		アモル ファス
200		アモル ファス
201		アモル ファス
202		アモル ファス

表53

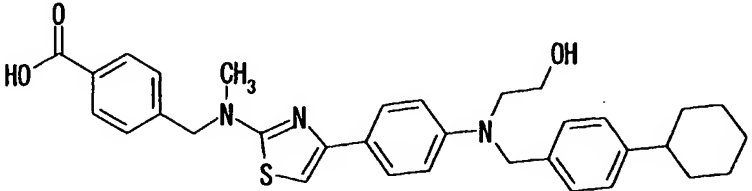
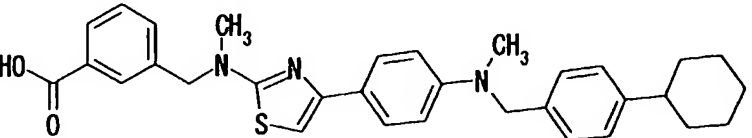
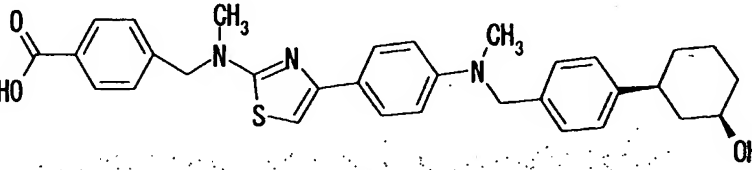
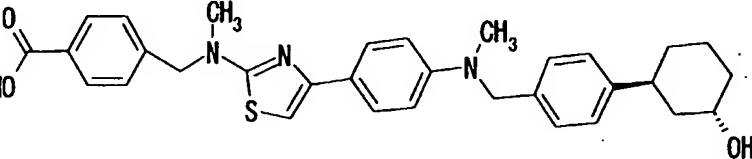
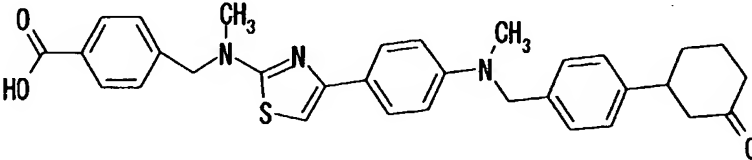
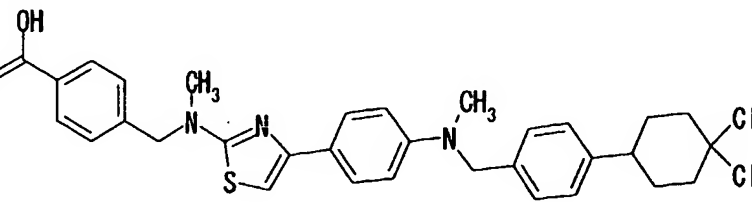
実施例	構造式	融点(°C)
203		アモル ファス
204		183 (分解)
205		220
206		159-161
207		189-191
208		210-213

表54

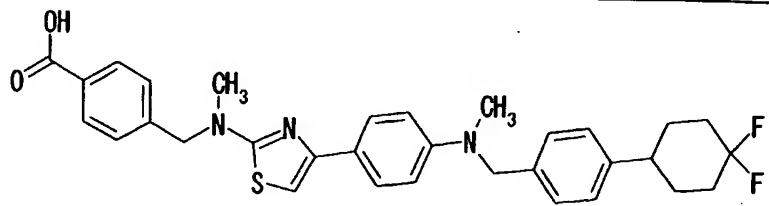
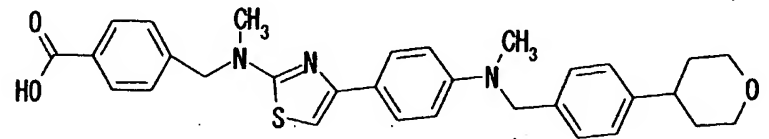
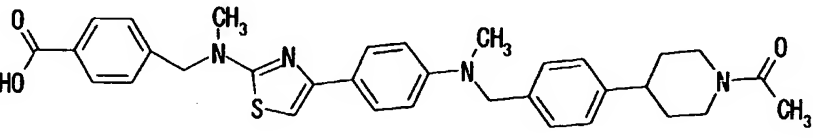
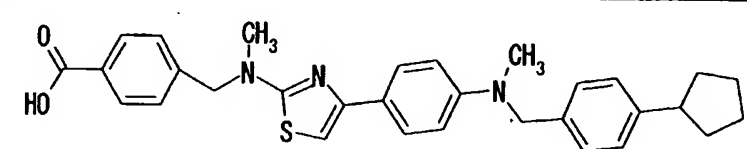
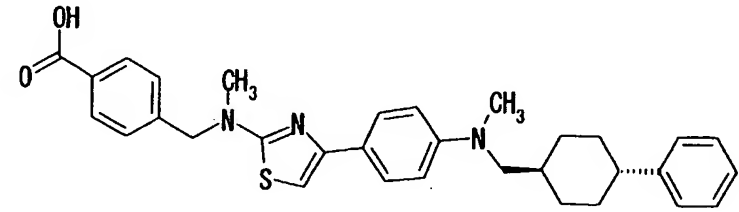
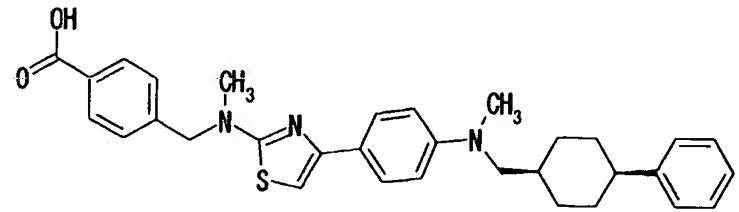
実施例	構造式	融点(°C)
209		190-193
210		225-227
211		208-210
212		181-183
213		191-193
214		アモルフ ファス



表55

実施例	構造式	融点(°C)
215		155-158
216		230
217		188-190
218		185-191

表56

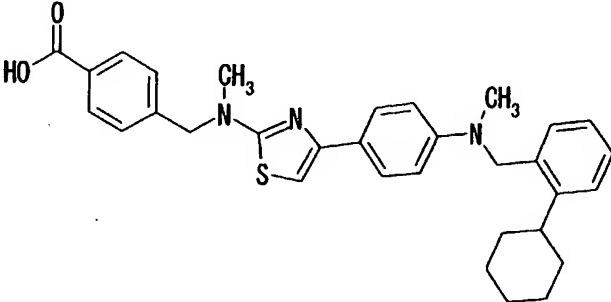
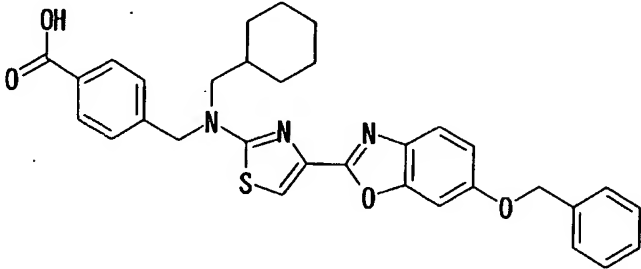
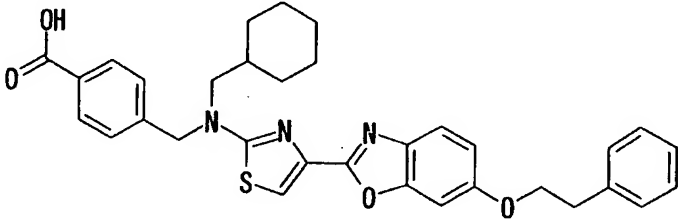
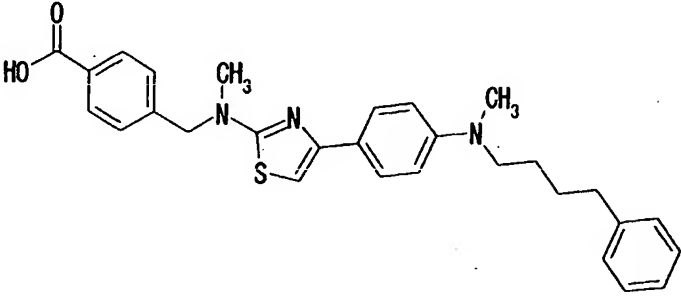
実施例	構造式	融点(°C)
219		アモル ファス
220		117-119
221		105-108
222		146-147

表57

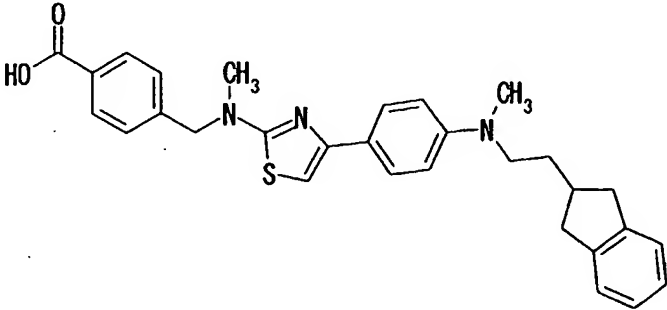
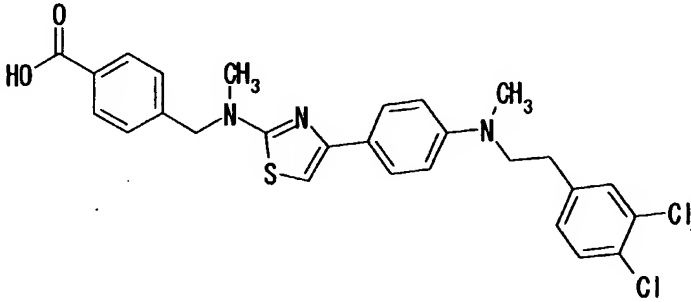
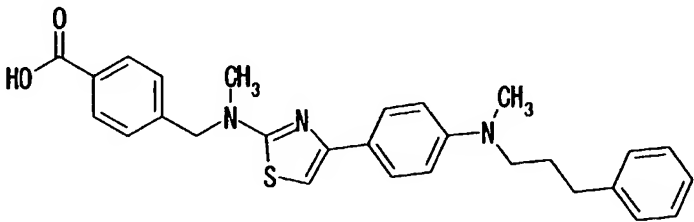
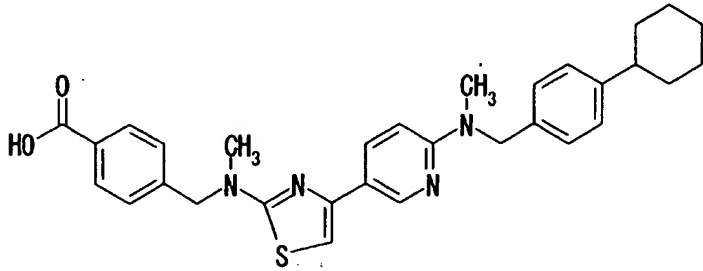
実施例	構造式	融点(°C)
223		174-176
224		151-152
225		127-128
226		157-159

表58

実施例	構造式	融点(°C)
227		172-173
228		155-157
229		176-177
230		114-115

表59

実施例	構造式	融点(°C)
231		250
232		144-145
233		166-167
234		180-181
235		162

表60

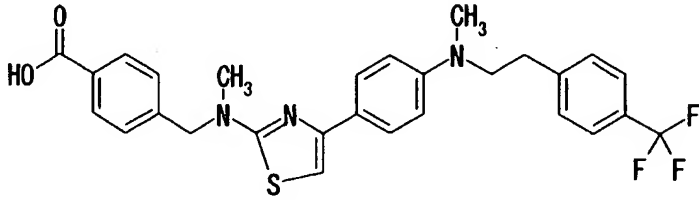
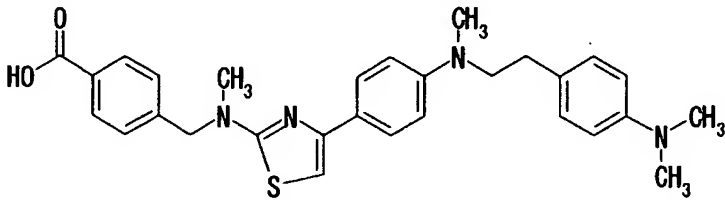
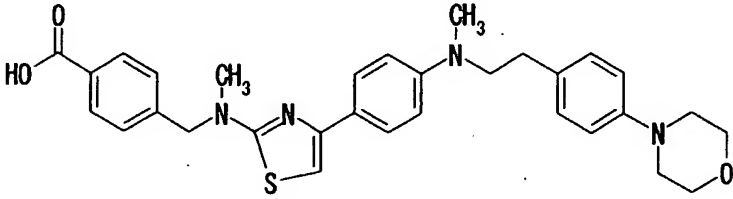
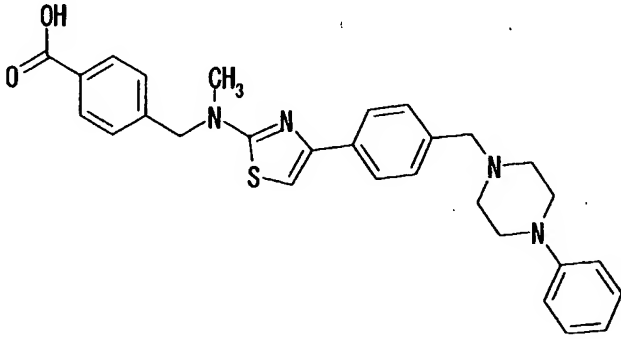
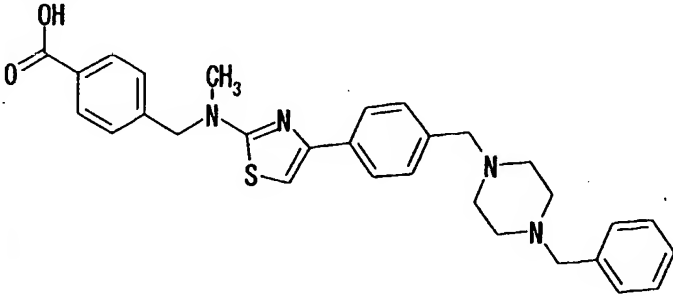
実施例	構造式	融点(°C)
236		158-159
237		164-167
238		212-213
239		159-163
240		130-135

表61

実施例	構造式	融点(°C)
241		147-148
242		149-150
243		122-127
244		153-154





表63

実施例	構造式	融点(°C)
250		116-117
251		175 (分解)
252		174 (分解)
253		240
254		アモル ファス

表64

実施例	構造式	融点(°C)
255		167-170
256		168-170
257		130 (分解)
258		234-236
259		231-233

表65

実施例	構造式	融点(°C)
260		220-223
261		159 (分解)
262		239 (分解)
263		260
264		182-183

表66

実施例	構造式	融点 (°C)
265		208-221
266		200-202
267		122-123
268		88-90
269		99-101

表67

実施例	構造式	融点(°C)
270		100-104
271		76-84
272		75-79
273		87-92
274		230 (分解)

以下に製剤例を挙げるが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 製剤例

	(a) 実施例 1 の化合物	1 0 g
	(b) 乳糖	5 0 g
5	(c) トウモロコシデンプン	1 5 g
	(d) カルボキシメチルセルロースナトリウム	4 4 g
	(e) ステアリン酸マグネシウム	1 g

- (a)、(b)、(c) の全量及び (d) の 3 0 g を水で練合し、真空乾燥後、製粒を行う。この製粒末に 1 4 g の (d) 及び 1 g の (e) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、1 錠あたり 1 0 m g の (a) を含有する錠剤 1 0 0 0 個を製造する。

次に本発明の蛋白質チロシンホスファターゼ 1 B 阻害作用について行った試験の結果を示す。

#### (試験例)

- 15 試験例 1 (蛋白質チロシンホスファターゼ 1 B 阻害作用)

・アッセイ緩衝液の調製：

5 0 m M T r i s - H C l 緩衝液 (p H 7 . 5)、5 0 m M N a C l 及び 3 m M ジチオトレイトール (D T T) を調製した。

・検体の調製：

- 20 最終ジメチルスルホキシド (D M S O) 濃度が 1 % 以下になるようにそれぞれ 0 . 1、0 . 3、1、3 及び 1 0  $\mu$  M の試験化合物の 1 0 m M D M S O 溶液を上記のアッセイ緩衝液で希釈した。なお、コントロールとしてはアッセイ緩衝液を使用した。

・基質の調製：

- 25 インスリンレセプターの配列 1 1 4 2 から 1 1 5 3 までの 1 2 アミノ酸で 3 箇所のチロシンをリン酸化した合成ペプチドを上記のアッセイ緩衝液で希釈し、8 0  $\mu$  M に調製した。

・酵素の調製：

UBI社製の組換え型ヒト蛋白質チロシンホスファターゼ1Bを上記のアッセイ緩衝液で希釈した（1.2 ng / 25  $\mu$ l）。

（評価方法）

- 5 96穴プレートに、上記の通り調製した検体10  $\mu$ l及び基質25  $\mu$ lを順次添加し、上記の通り調製した酵素25  $\mu$ lを添加し、混合した。室温で60分間インキュベートした後、リン発色剤であるマラカイトグリーン（Bio Mol社）120  $\mu$ lを加え、更に室温で20分間インキュベートし、発色させた。これをプレートリーダーで吸光度650 nmを測定し、試験化合物の蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害作用を評価した。その結果を表68に示した。
- 10

試験例2（血糖低下作用）

飽食時血糖値により群分けした6乃至9週齢の雄ob / obマウスに、試験化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を経口投与した。なお、コントロール群には0.5%メチルセルロース溶液のみを投与した。

- 15 採血は、投与3時間後、麻酔下において眼底より行った。なお、採血は試験化合物投与直前に餌を抜き、絶食下で行った。このようにして採取された血液を遠心分離した後、得られた血漿からヘキソキナーゼ法（グルコース測定キット）を用いて血糖値を測定した。評価は、コントロール群に対する試験化合物投与群の血糖値の低下率を%で示した。その結果を表68に示した。

表 6 8

実施例	PTP1B 阻害作用 (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)	血糖低下率 (%)	
		用量 (mg/kg)	3 時間
1	0.32	0.3	35
		1	35
		3	35
2	0.22	1	37
		3	47
3	0.50	1	27
		3	35
115	0.48	3	34
196	0.83	3	-8
208	0.11	3	21
209	0.49	3	20
215	0.11	0.3	-9
		1	32
		3	39
217	0.26	3	20
218	0.15	3	27
230	0.15	3	40

## 試験例 3 (血中脂質低下作用)

7 週齢の d b / d b マウスに、試験化合物の 0.5 % メチルセルロース懸濁液  
 5 を 1 日 1 回、14 日間経口投与した。なお、コントロール群には 0.5 % メチルセルロース溶液のみを投与した。

採血は、投与開始から 7 日目、14 日目の試験化合物投与前に非絶食下で、エーテル軽麻酔下において眼底より行った。このようにして採取された血液を遠心分離した後、得られた血漿から酵素法 (トリグリセリド測定キット) を用いて血  
 10 漿中トリグリセリド濃度を測定した。その結果を表 6 9 に示した。



表 6 9

	用量 (mg/kg)	血漿中トリグリセリド濃度 (mg/dL)	
		7 日 目	14 日 目
コントロール群	-----	508	622
試験化合物投与 群 (実施例 102)	10	277	349
	30	250	307

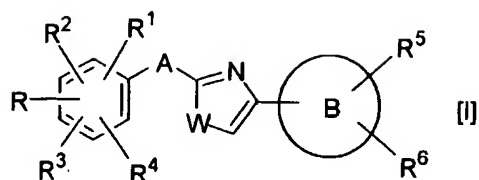
## 産業上の利用可能性

- 以上の試験結果等より、本発明に係る化合物 [I] は優れた P T P 1 B 阻害作用を有することが示される。即ち、本発明に係る化合物 [I] は、直接的にインスリン作用を改善し、インスリン感受性、インスリン抵抗性及び／又は耐糖性を改善することができる新しいタイプの糖尿病の予防又は治療薬として期待される。
- また、本発明に係る化合物 [I] は、糖尿病の合併症（網膜症、腎症、神経障害、動脈硬化に基づく心筋梗塞や脳梗塞等）の予防又は治療薬、更には P T P 1 B の介在する疾患の治療薬としても期待される。さらに、本発明に係る化合物 [I] は、以上の試験結果にて血中脂質低下作用が認められることから、高脂血症の予防又は治療薬としても期待される。

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 1 - 3 6 8 5 6 7 を基礎としており、その内容は本明細書に包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 [ I ]



〔式中、

- 5 Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；

Rは

(1)  $-\text{COOR}^7$  (式中、 $\text{R}^7$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)、

(2)  $-\text{X}^1-\text{A}^1-\text{COOR}^7$

(式中、

- 10  $\text{X}^1$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_p-$  (式中、 $\text{R}^{15}$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、 $p$ は0、1又は2を示す)を示し、

$\text{A}^1$ は低級アルキレン基を示し、

$\text{R}^7$ は水素原子又は低級アルキル基を示す) 又は

(3) テトラゾリル基を示し、

- 15  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) 置換されてもよい低級シクロアルキルアルキルオキシ基、

- 20 (5) 置換されてもよいアラルキルオキシ基、

(6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

(8) 低級アルキル基、

(9) 低級ハロアルキル基、

(10) 低級アルコキシ基又は

(11) 低級ハロアルコキシ基を示し；

Aは  $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

5 Xは  $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-N(R^8)-$

(式中、

$R^8$ は水素原子、 $-SO_2R^{16}$  ( $R^{16}$ は低級アルキル基又はアリール基を示す) 又は低級アルキル基を示し、当該低級アルキル基は低級アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは

10 は低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、低級シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、

15  $R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

20 mは0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し；

Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

$R^5$ は

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

25 (3) 低級アルキル基、

(4) 低級アルコキシ基、

(5) シアノ基、

(6)ニトロ基、

(7)低級ハロアルキル基又は

(8)  $-S(O)_r-R^{17}$  ( $R^{17}$ は低級アルキル基又はアリール基を示し、 $r$ は0、1又は2を示す)を示し、

5  $R^6$ は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$

(式中、

$s_1$ 及び $s$ は、それぞれ独立して、0又は1を示し、

$Y$ は  $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$ 又は  $-CO-$

10 (式中、

$t$ は0、1又は2を示し、

$R^{13}$ は

(1)水素原子、

(2)低級アルキル基

15 (当該低級アルキル基は

(a)低級シクロアルキル基、

(b)置換されてもよいアリール基、

(c)置換されてもよいヘテロ環基及び

(d)水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

20 (3)低級アルケニル基、

(4)低級アルキルスルホニル基又は

(5)低級アルキルカルボニル基

(当該低級アルキルカルボニル基は水酸基又は低級アルコキシ基で置換されていてもよい)を示し、

25  $R^{14}$ は水素原子又は低級アルキル基を示し、

$R^{18}$ 及び $R^{19}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは低級アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって低級シクロアルカンを形成しても

よく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

A<sup>2</sup>は低級シクロアルキル基で置換されてもよい低級アルキレン基を示し、

5 Zは

(1)低級シクロアルキル基

(当該低級シクロアルキル基は置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、

(2)アリール基

10 (当該アリール基は

(a)低級アルキル基及び低級アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b)水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び低級アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい低級シクロアルキル基、

15 (c)カルボキシ基、

(d)ハロゲン原子、

(e)アルキル基、

(f)低級ハロアルキル基、

(g)低級アルキルアミノ基、

20 (h)ジ(低級アルキル)アミノ基、

(i)低級アルキルチオ基及び

(j)低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3)置換されてもよい芳香族ヘテロ環基、

25 (4)インダニル基又は

(5)ピペラジニル基

(当該ピペラジニル基は

- (a) フェニル基、
- (b) フェニル低級アルキル基、
- (c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び
- (d) フェニル低級アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で

5 置換されていてもよい) で表される基を示す]

で示されるアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

2. 一般式 [I] において、

Wは硫黄原子又は酸素原子を示し；

10 Rは

(1)  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す)、

(2)  $-X^1-A^1-COOR^7$

(式中、

$X^1$ は $-O-$ 、 $-N(R^{15})-$ 又は $-S(O)_p-$  (式中、 $R^{15}$ は水素原子又は $C_{1-4}$

15 アルキル基を示し、 $p$ は0、1又は2を示す)を示し、

$A^1$ は $C_{1-4}$ アルキレン基を示し、

$R^7$ は水素原子又は $C_{1-4}$ アルキル基を示す)又は

(3) テトラゾリル基を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それぞれ独立して、

20 (1) 水素原子、

(2) ハロゲン原子、

(3) 水酸基、

(4) 置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル $C_{1-4}$ アルキルオキシ基、

(5) 置換されてもよいアラルキルオキシ基、

25 (6) シアノ基、

(7) ニトロ基、

(8)  $C_{1-4}$ アルキル基、

(9)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、

(10)  $C_{1-4}$  アルコキシ基又は

(11)  $C_{1-4}$  ハロアルコキシ基を示し；

Aは  $-(CH_2)_m-X-$

5 (式中、

Xは  $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$ 、 $-CO-$ 又は $-CO-N(R^8)-$

(式中、

$R^8$ は水素原子、 $-SO_2R^{16}$  ( $R^{16}$ は $C_{1-6}$ アルキル基又はアリール基を示す) 又は

$C_{1-6}$ アルキル基を示し、当該 $C_{1-6}$ アルキル基は $C_{1-4}$ アルコキシ基、アリールオキ

10 シ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは

は $C_{1-4}$ アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さ

らに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つ

のヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ

基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択

15 される置換基で置換されていてもよく、

$R^9$ 及び $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $C_{1-4}$ アルキル基を示すか、

又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって $C_{3-7}$ シクロアルカンを形成しても

よく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原

子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し

20 てもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

mは0又は1乃至3の整数を示す)で表される基を示し；

Bはアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

$R^5$ は

(1)水素原子、

25 (2)ハロゲン原子、

(3)  $C_{1-4}$ アルキル基、

(4)  $C_{1-4}$ アルコキシ基、

(5) シアノ基、

(6) ニトロ基、

(7)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基又は

(8)  $-S(O)_r-R^{17}$  ( $R^{17}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基又はアリール基を示し、 $r$  は 0、1

5 又は 2 を示す) を示し、

$R^6$  は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$

(式中、

$s_1$  及び  $s$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、

$Y$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$ 、 $-N(R^{14})$

10  $-SO_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{14})-$ 、 $-C(R^{18})(R^{19})-$  又は  $-CO-$

(式中、

$t$  は 0、1 又は 2 を示し、

$R^{13}$  は

(1) 水素原子、

15 (2)  $C_{1-4}$  アルキル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキル基は

(a)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

(b) 置換されてもよいアリール基、

(c) 置換されてもよいヘテロ環基及び

20 (d) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3)  $C_{2-4}$  アルケニル基、

(4)  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基又は

(5)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基は水酸基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてい

25 てもよい) を示し、

$R^{14}$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキル基を示し、

$R^{18}$  及び  $R^{19}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、



又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあってC<sub>3-7</sub>シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5～7員ヘテロ環を形成してもよい)を示し、

5 A<sup>2</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されてもよいC<sub>1-4</sub>アルキレン基を示し、

Zは

(1) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基

(当該C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基はハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、

10 (2) アリール基

(当該アリール基は

(a) C<sub>1-4</sub>アルキル基及びC<sub>1-4</sub>アルキルカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC<sub>1-4</sub>アルキル基からなる群より選択

15 される置換基で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e) C<sub>1-8</sub>アルキル基、

(f) C<sub>1-4</sub>ハロアルキル基、

20 (g) C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、

(h) ジ(C<sub>1-4</sub>アルキル)アミノ基、

(i) C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基及び

(j) C<sub>1-4</sub>アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

25 (3) 芳香族ヘテロ環基

(当該芳香族ヘテロ環基は

(a) C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されてもよいヘテロ環基、

- (b)  $C_{1-6}$  アルキル基、
  - (c) ハロゲン原子又は  $C_{1-4}$  ハロアルキル基で置換されてもよいアリール基、
  - (d) ハロゲン原子、
  - (e)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、
  - 5 (f) カルボキシ基、
  - (g)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び
  - (h)  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、
  - (4) インダニル基又は
  - 10 (5) ピペラジニル基
  - (当該ピペラジニル基は
  - (a) フェニル基、
  - (b) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、
  - (c) ハロゲン原子で置換されてもよいベンゾイル基及び
  - 15 (d) フェニル  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)
- で表される基を示す請求項 1 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。
3. W が硫黄原子又は酸素原子であり、
- 20 R が
  - (1)  $-COOR^7$  (式中、 $R^7$  は水素原子を示す)、
  - (2)  $-X^1-A^1-COOR^7$
  - (式中、
  - $X^1$  は  $-O-$  を示し、
  - 25  $A^1$  は  $C_{1-4}$  アルキレン基を示し、
  - $R^7$  は水素原子を示す) 又は
  - (3) テトラゾリル基を示し、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ独立して、

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) 水酸基、

- 5 (4) 置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル  $C_{1-4}$  アルキルオキシ基又は  
(5) 置換されてもよいアリールオキシ基を示し；

A は  $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

X は  $-N(R^8)-$ 、 $-C(R^9)(R^{10})-$  又は  $-CO-$

- 10 (式中、

$R^8$  は水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基を示し、当該  $C_{1-6}$  アルキル基は  $C_{1-4}$  アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$  ( $R^{11}$  及び  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有してもよい 5～7 員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基及び置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子若しくは  $C_{1-4}$  アルキル基を示すか、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって  $C_{3-7}$  シクロアルカンを形成してもよく、又はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有してもよい 5～7 員ヘテロ環を形成してもよい) を示し、

m は 0 又は 1 乃至 3 の整数を示す) で表される基を示し；

B はアリール基又は芳香族ヘテロ環基を示し；

- 25  $R^5$  は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子、

(3)  $C_{1-4}$  アルキル基又は

(4)  $C_{1-4}$  アルコキシ基を示し；

$R^6$  は  $-(Y)_{s1}-(A^2)_s-Z$

(式中、

5  $s_1$  及び  $s$  は、それぞれ独立して、0 又は 1 を示し、

$Y$  は  $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})-CO-$  又は  $-N(R^{14})-SO_2-$

(式中、

$t$  は 0、1 又は 2 を示し、

10  $R^{13}$  は

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-4}$  アルキル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキル基は

(a)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

15 (b) 置換されてもよいアリール基、

(c) 置換されてもよいヘテロ環基及び

(d) 水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

(3)  $C_{2-4}$  アルケニル基、

(4)  $C_{1-4}$  アルキルスルホニル基又は

20 (5)  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基

(当該  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基は水酸基又は  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) を示し、

$R^{14}$  は水素原子又は  $C_{1-4}$  アルキル基を示す) を示し、

$A^2$  は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン基を示し、

25  $Z$  は

(1)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基

(当該  $C_{3-7}$  シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、

## (2) アリール基

(当該アリール基は

(a)  $C_{1-4}$  アルキル基若しくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、5 (b) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

(d) ハロゲン原子、

(e)  $C_{1-8}$  アルキル基、10 (f)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、(g)  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基及び(h) ジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、(i)  $C_{1-4}$  アルキルチオ基及び(j)  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよ

15 い)、

## (3) 芳香族ヘテロ環基

(当該芳香族ヘテロ環基は、

(a) ヘテロ環基、

(b)  $C_{1-4}$  アルキル基及び20 (c) ハロゲン原子又は  $C_{1-4}$  ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい)、

## (4) インダニル基又は

## (5) ピペラジニル基

(当該ピペラジニル基は

25 (a) フェニル基、

(b) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基及び(c) フェニル  $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル基からなる群より選択される置換基で

置換されてもよい)

で表される基を示す請求項2記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

4. Wが硫黄原子であり、mが0又は1である請求項3記載のアゾール化合物

5 若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5. Aが $-(CH_2)_m-X-$

(式中、

Xが $-N(R^8)-$ (式中、 $R^8$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、当該 $C_{1-6}$

アルキル基は $C_{1-4}$ アルコキシ基、アリールオキシ基、 $-N(R^{11})(R^{12})$ ( $R^{11}$ 及

10  $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子若しくは $C_{1-4}$ アルキル基を示すか、又は

それらが結合する窒素原子と一緒にあって、さらに窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有してもよい5

～7員ヘテロ環を形成してもよい)、カルボキシ基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基及び

置換されてもよいアリール基からなる群より選択される置換基で置換されていて

15 もよい)を示し、

mは0又は1を示す)で表される基を示す請求項4記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

6. Rが $-X^1-A^1-COOR^7$ (式中、各記号は請求項3に記載の通りである)

である請求項5記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの

20 医薬上許容し得る塩。

7. Rが $-COOR^7$ (式中、 $R^7$ は水素原子を示す)である請求項5記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

8.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が水素原子である請求項7記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

25 9. Bがフェニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基又はベンゾオキサゾリル基である請求項8記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

10. Bがフェニル基である請求項9記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

11.  $R^5$ が水素原子である請求項10記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

5 12.  $R^6$ において、Zが

(1)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基

(当該 $C_{3-7}$ シクロアルキル基はフェニル基で置換されていてもよい)、

(2) アリール基

(当該アリール基は

10 (a)  $C_{1-4}$ アルキル基若しくは $C_{1-4}$ アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、

(b) 水酸基、オキシ基、ハロゲン原子及び $C_{1-4}$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、

(c) カルボキシ基、

15 (d) ハロゲン原子、

(e)  $C_{1-8}$ アルキル基、

(f)  $C_{1-4}$ ハロアルキル基、

(g)  $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、

(h) ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノ基、

20 (i)  $C_{1-4}$ アルキルチオ基及び

(j)  $C_{1-4}$ アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい) 又は

(3) 芳香族ヘテロ環基

(当該芳香族ヘテロ環基は、

25 (a) ヘテロ環基、

(b)  $C_{1-4}$ アルキル基及び

(c) ハロゲン原子又は $C_{1-4}$ ハロアルキル基で置換されてもよいフェニル基から

なる群より選択される置換基で置換されていてもよい)

を示す請求項 1 1 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

1 3. Z が

- 5 (a)  $C_{1-4}$  アルキル基若しくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基、  
(b) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、  
(c) カルボキシ基、  
10 (d) ハロゲン原子、  
(e)  $C_{1-8}$  アルキル基、  
(f)  $C_{1-4}$  ハロアルキル基、  
(g)  $C_{1-4}$  アルキルアミノ基、  
(h) ジ ( $C_{1-4}$  アルキル) アミノ基、  
15 (i)  $C_{1-4}$  アルキルチオ基及び  
(j)  $C_{1-4}$  アルコキシ基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいアリール基を示す請求項 1 2 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

1 4. Z が

- 20 (a) 水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及び  $C_{1-4}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基若しくはシクロペンチル基、  
(b)  $C_{1-4}$  アルキル基若しくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基で置換されてもよいヘテロ環基 (当該ヘテロ環基はピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基及びピロリル基からなる群より選択される) 及び  
25 (c)  $C_{1-8}$  アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基である請求項 1 3 記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの



医薬上許容し得る塩。

15. Zが水酸基、オキソ基、ハロゲン原子及びC<sub>1-4</sub>アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されてもよいシクロヘキシル基で置換されたフェニル基を示す請求項14記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

16. R<sup>6</sup>において、Yが-O-、-N(R<sup>13</sup>)-又は-N(R<sup>14</sup>)-CO-  
(式中、

R<sup>13</sup>は水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基又はC<sub>2-4</sub>アルケニル基を示し、当該C<sub>1-4</sub>アルキル基はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロ環基及び水酸基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、R<sup>14</sup>は水素原子又はC<sub>1-4</sub>アルキル基を示す)を示し、s1が1である請求項13又は14記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

17. R<sup>6</sup>において、A<sup>2</sup>がメチレン基である請求項16記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩。

18. 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

19. 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む蛋白質チロシンホスファターゼ1B阻害用医薬組成物。

20. 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む糖尿病治療用医薬組成物。

21. 請求項1乃至17のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩、及び医薬上許容し得る担体を含む高脂血症治療用医薬組成物。

22. 他的高脂血症治療薬との併用のための請求項18記載の医薬組成物。
23. 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項22記載の医薬組成物。
24. スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される請求項23記載の医薬組成物。
- 5 25. 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項18記載の医薬組成物。
26. インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項25記載の医薬組成物。
- 10 27. 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項26記載の医薬組成物。
- 15 28. 他的高脂血症治療薬との併用のための請求項20記載の医薬組成物。
29. 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項28記載の医薬組成物。
30. スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される請求項29記載の医薬組成物。
- 20 31. 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項20記載の医薬組成物。
32. インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$ グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項31記載の医薬組成物。
- 25 33. 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、

グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項 3 2 記載の医薬組成物。

3 4. 他の高脂血症治療薬との併用のための請求項 2 1 記載の医薬組成物。

5 3 5. 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項 3 4 記載の医薬組成物。

3 6. スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群から選ばれる請求項 3 5 記載の医薬組成物。

3 7. 他の糖尿病治療薬との併用のための請求項 2 1 記載の医薬組成物。

10 3 8. インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$  グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される糖尿病治療薬との併用のための請求項 3 7 記載の医薬組成物。

15 3 9. 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項 3 8 記載の医薬組成物。

20 4 0. 有効量の請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、蛋白質チロシンホスファターゼ 1 B の阻害方法。

4 1. 有効量の請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

25 4 2. 有効量の請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与することを含む、高脂血症の治療方法。

- 4 3. 蛋白質チロシンホスファターゼ 1 B 阻害剤を製造するための請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。
- 4 4. 糖尿病治療薬を製造するための請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。
- 5 4 5. 高脂血症治療薬を製造するための請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩の使用。
- 10 4 6. 請求項 1 8 記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を蛋白質チロシンホスファターゼ 1 B の阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 4 7. 請求項 1 8 記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を糖尿病の治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 15 4 8. 請求項 1 8 記載の医薬組成物、及び当該医薬組成物を高脂血症の治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 4 9. 有効量の請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくはそのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の高脂血症治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、高脂血症の治療方法。
- 20 5 0. 高脂血症治療薬がスタチン系の薬剤である請求項 4 9 記載の治療方法。
- 5 1. スタチン系の薬剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン及びセリバスタチンからなる群より選択される請求項 5 0 記載の治療方法。
- 25 5 2. 有効量の請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載のアゾール化合物若しくは

そのプロドラッグ、又はそれらの医薬上許容し得る塩を哺乳動物に投与すること、及び有効量の他の糖尿病治療薬を当該哺乳動物に投与することを含む、糖尿病の治療方法。

- 5 3. 糖尿病治療薬が、インスリン分泌促進薬、スルホニル尿素薬、スルホンアミド薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$  グルコシターゼ阻害薬、インスリン製剤及びインスリン抵抗性改善薬からなる群より選択される請求項 5 2 記載の治療方法。
- 5 4. 糖尿病治療薬が、ナテグリニド、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、アセトヘキサミド、トルブタミド、グリクロピラミド、トラザミド、グリブゾール、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミン、ボグリボース、アカルボース、インスリン及び塩酸ピオグリタゾンからなる群より選択される請求項 5 3 記載の治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12673

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 417/04, 417/12, A61K31/426, 31/427, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/4439, A61P3/06, 3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 417/04, 417/12, A61K31/426, 31/427, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/4439, A61P3/06, 3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6011048 A (MERCK AND CO., INC.), 04 January, 2001 (04.01.00), Claims; column 20, line 57 to column 21, line 15;	1-2, 18, 20-39, 44-45, 47-48
Y	column 23, lines 8 to 62 & EP 968209 A1 & WO 98/32753 A1 & JP 2001-509166 A	18-39, 43-48
Y	JP 2000-504039 A (Sanofi), 04 April, 2000 (04.04.00), Claims; page 28, line 18 to page 29, line 4 & WO 98/15543 A1 & EP 934290 A1 & US 6344470 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48
Y	WO 99/58511 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORP.), 18 November, 1999 (18.11.99), Claims; page 11, line 9 to page 17, line 8 & EP 1077958 A1 & JP 2002-505317 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 February, 2003 (07.02.03)	Date of mailing of the international search report 04 March, 2003 (04.03.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12673

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5643932 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 July, 1997 (01.07.97), Claims; column 3, line 61 to column 4, line 17 & EP 513387 A1 & JP 5-51318 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12673

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 40 to 42, 49 to 54

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 40 to 42, 49 to 54 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/12673

Continuation of Box No.I-1 of continuation of first sheet(1)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 417/04, 417/12, A61K31/426, 31/427, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/4439, A61P3/06, 3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 417/04, 417/12, A61K31/426, 31/427, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/4439, A61P3/06, 3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 6011048 A (MERCK AND CO., INC.) 2000.01.04 請求の範囲、第20欄第57行~第21欄第15行、及び、第23 欄第8~62行等を参照。	1-2, 18, 20- 39, 44-45, 47- 48
Y	&EP 968209 A1 &WO 98/32753 A1 &JP 2001-509166 A	18-39, 43-48

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.02.03

国際調査報告の発送日

04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎原 貴子



4 P 3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-504039 A (サノフィ) 2000. 04. 04 請求の範囲、第 2 8 頁第 1 8 行～第 2 9 頁第 4 行等を参照。 &WO 98/15543 A1 &EP 934290 A1 &US 6344470 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48
Y	WO 99/58511 A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 1999. 11. 18 請求の範囲、第 1 1 頁第 9 行～第 1 7 頁第 8 行等を参照。 &EP 1077958 A1 &JP 2002-505317 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48
Y	US 5643932 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1997. 07. 01 請求の範囲、第 3 欄第 6 1 行～第 4 欄第 1 7 行等を参照。 &EP 513387 A1 &JP 5-51318 A	1-5, 7-13, 18-39, 43-48

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 40-42, 49-54 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 40-42, 49-54 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。